

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie
und Tumorimmunologie der Charité am Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

EASIX und das sinusoidale Obstruktionssyndrom nach
allogener Stammzelltransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sihe Jiang

aus Bremen

Datum der Promotion: 04. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Vorbemerkung	8
Abstract	9
Deutsch	9
English.....	10
1 Aktueller Forschungsstand	11
1.1 Einleitung	11
1.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation.....	11
1.2.1 Indikationen.....	11
1.2.2 Durchführung	11
1.3 Frühe Komplikationen endothelialen Ursprungs	13
1.4 Sinusoidales Obstruktionssyndrom/venöse okklusive Leberkrankheit (SOS/VOD).....	14
1.4.1 Ätiologie und Pathogenese	14
1.4.2 Pathophysiologische Folgen.....	15
1.4.3 Risikofaktoren	15
1.4.4 Klinik	16
1.4.5 Diagnostische Kriterien	17
1.4.6 Epidemiologie	18
1.4.7 Prognose.....	19
1.4.8 Therapie und Prävention	19
1.4.9 Prädiktion	22
1.5 EASIX-Score	23
1.6 Fragestellungen	24
2 Methodik	25
2.1 Kohorten	25
2.2 Definitionen	25

2.2.1	SOS/VOD-Diagnose	25
2.2.2	EASIX-Score.....	25
2.2.3	VOD Risk Calculator (CIBMTR Score)	25
2.2.4	Gesamtüberleben und Nicht-Rezidiv-Mortalität	26
2.3	Statistische Analysen	26
2.3.1	Endpunkte.....	26
2.3.2	Log-Transformation.....	26
2.3.3	Statistische Methoden	26
2.3.4	Hazard und Hazard Ratio.....	27
2.4	Validierung des EASIX-d0 und des VOD Risk Score Modells.....	28
2.4.1	ROC-Kurven und AUC	28
2.4.2	Brier Score	28
3	Ergebnisse, Anwendungen, weiterführende Fragestellungen	29
3.1	Ergebnisse	29
3.2	Anwendungen und weiterführende Fragestellungen.....	31
	Literaturverzeichnis	33
	Eidesstattliche Versicherung	46
	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	47
	Auszug aus der Journal Summary List.....	49
	Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	53
	Lebenslauf	61
	Publikationsliste.....	64
	Danksagung.....	65

Abkürzungsverzeichnis

alloHSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AUC	area under the curve
autoHSZT	autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
BNP	B-natriuretisches Peptid
bzw.	beziehungsweise
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CSHR	cause-specific hazard ratio
EASIX	Endothelial Activation and Stress Index
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
GVHD	graft-versus-host disease (Graft-versus-Host Erkrankung)
GVL	graft-versus-leukemia (Graft-versus-Leukämie)
HLA	human leukocyte antigen (humane Leukozyten-Antigene)
HR	Hazard Ratio
HSCT	hematopoetic stem cell transplantation
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
kg	Kilogramm
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio
LS	liver stiffnes (Lebersteifheit)
MAC	myeloablative conditioning (myeloablative Konditionierung)
mg	Milligramm
NMA	non-myeloablative (nicht-myeloablativ)
NRM	non-relapse mortality (Nicht-Rezidiv-Mortalität)
OR	Odds Ratio
OS	overall survival (Gesamtüberleben)

RIC	reduced intensity conditioning (intensitätsreduzierte Konditionierung)
ROC	receiver operating characteristic
SOS	sinusoidales Obstruktionssyndrom
TBI	total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TMA	transplantationsassoziierte Mikroangiopathie
UDCA	ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure)
VOD	veno-occlusive disease (venöse okklusive Leberkrankheit)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische diagnostische Kriterien für SOS/VOD.	18
Tabelle 2 Neue diagnostische Kriterien des EBMT für SOS/VOD bei Erwachsenen.....	18

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kumulative SOS/VOD-Inzidenz in Abhängigkeit von EASIX-d0-Quartilen.....	29
Abbildung 2 Univariabler Effekt von EASIX-d0 auf das Gesamtüberleben (OS) und Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) in Abhängigkeit von EASIX-d0-Quartilen.....	30
Abbildung 3 Effekt von Pravastatin/UDCA-Prophylaxe (blau) im Vergleich zur Trainings- (grün) und Validierungskohorte (rot).	31

Vorbemerkung

Bei dieser Dissertation handelt es sich um einen Manteltext zu der Publikation „Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel“, veröffentlicht in: Haematologica / Januar 2020. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stammen aus der genannten Veröffentlichung.

Abstract

Deutsch

Das sinusoidale Obstruktionssyndrom/die venöse okklusive Leberkrankheit (SOS/VOD) zählt zu den frühen Komplikationen endothelialen Ursprungs nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT). Bei schwerem Verlauf von SOS/VOD ist die Mortalität hoch. Medikamente zur Prophylaxe sind verfügbar, weshalb die Identifizierung von Risikopatienten sinnvoll ist. Der ‚Endothelial Activation and Stress Index‘, kurz EASIX, ist ein aus den Parametern Laktatdehydrogenase, Kreatinin und Thrombozytenzahl bestehender Score, mit dem endotheliale Schädigungen erfasst werden.

Wir untersuchten, ob in zwei unabhängigen Kohorten von Empfängern einer allogenen HSZT (alloHSZT) der EASIX-Score am Tag der Transplantation (EASIX-d0) signifikant mit der SOS/VOD-Inzidenz, dem Gesamtüberleben (OS) und der Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) zusammenhängt. EASIX-d0 wurde mit den prädiktiven Fähigkeiten des kürzlich etablierten ‚VOD Risk Calculator‘ des CIBMTR verglichen. In einer dritten Kohorte untersuchten wir den Effekt von Pravastatin und Ursodesoxycholsäure (UDCA) auf die SOS/VOD-Inzidenz und das Überleben nach alloHSZT.

Die kumulative Inzidenz von SOS/VOD innerhalb von 28 Tagen nach alloHSZT betrug 9,6% in der Trainingskohorte (Berlin, 2013-2015, n = 446) und 8,4% in der Validierungskohorte (Heidelberg, 2001-2009, n = 380). EASIX-d0 war in beiden Kohorten signifikant mit der SOS/VOD-Inzidenz, dem OS und der NRM assoziiert. Im Gegensatz dazu war in beiden Kohorten keine statistisch signifikante Assoziation des VOD Risk Scores des CIBMTR mit den Endpunkten SOS/VOD Inzidenz, OS oder NRM vorhanden. In der dritten Kohorte (Heidelberg, 2010-2015, n = 359) mit Pravastatin/UDCA-Gabe war die kumulative SOS/VOD Inzidenz mit 1,7% signifikant geringer im Vergleich zu der Trainings- und Validierungskohorte. Auch das OS und die NRM waren signifikant verbessert im Vergleich zu Patienten ohne Pravastatin/UDCA-Prophylaxe. Dieser protektive Effekt war besonders bei Patienten im höchsten EASIX-d0-Quartil ausgeprägt.

EASIX-d0 stellt den ersten validierten Risikoscore dar, der Risikopatienten für SOS/VOD nach alloHSZT identifiziert. Die Gabe von Statin/UDCA scheint insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für SOS/VOD eine präventive Wirkung zu haben.

English

Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) is an early complication of endothelial origin after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Severe SOS/VOD is associated with high mortality. Preventive medications are available, therefore the identification of patients at high risk for SOS/VOD would be beneficial. The 'Endothelial Activation and Stress Index' (EASIX) is a score based on the parameters lactate dehydrogenase, creatinine and thrombocyte count that captures endothelial damage.

We studied if EASIX assessed on the day of HSCT (EASIX-d0) is significantly associated with SOS/VOD incidence, overall survival (OS) and non-relapse mortality (NRM) in two independent cohorts of patients receiving allogeneic HSCT (alloHSCT). EASIX-d0 was compared to the recently established 'VOD Risk Calculator' by the CIBMTR. In a third cohort, we studied the effects of pravastatin and ursodeoxycholic acid (UDCA) on SOS/VOD incidence and survival after alloHSCT.

The cumulative incidence of SOS/VOD within 28 days after alloHSCT was 9.6% in the training cohort (Berlin, 2013-2015, n = 446) and 8.4% in the validation cohort (Heidelberg, 2001-2009, n = 380). EASIX-d0 was significantly associated with SOS/VOD incidence, OS and NRM in both cohorts. In comparison, the VOD Risk Score by the CIBMTR was not significantly associated with the endpoints SOS/VOD incidence, OS or NRM in either cohorts. In the third cohort (Heidelberg, 2010-2015, n = 359), the cumulative SOS/VOD incidence was significantly lower at 1.7% compared to the training and validation cohort. Also, the OS and NRM was significantly improved compared to patients not receiving pravastatin/UDCA as prophylaxis. This protective effect was especially distinct in patients within the highest EASIX-d0 quartile.

EASIX-d0 constitutes the first validated risk score for identifying patients at risk for SOS/VOD after alloHSCT. Statins/UDCA seem to have a prophylactic effect especially in patients at high risk for SOS/VOD.

1 Aktueller Forschungsstand

1.1 Einleitung

Das sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS) bzw. die venöse okklusive Leberkrankheit (*veno-occlusive disease*, VOD) ist eine Form der Leberschädigung, die vorwiegend durch toxische Nebenwirkungen der Konditionierungstherapie vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) verursacht wird. Im Bereich der Zentralvenen kommt es zu einer Obstruktion der hepatischen Sinusoide durch geschädigte sinusoidale Endothelzellen. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise mit den Symptomen schmerzhaftes Hepatomegalie, Ikterus und Aszites. [1–4]

Es handelt sich um eine seltenere Frühkomplikation nach HSZT (mittlere Inzidenz 13,7%), die jedoch in schwerwiegenden Fällen mit einer hohen Mortalität einhergeht (Mortalität bei schwerem SOS/VOD: 84,3%) [5].

1.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Der Begriff hämatopoetische Stammzelltransplantation umfasst jegliche Prozedur der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen von einem Spender an einen Empfänger mit dem Ziel des Ersetzens des immunologischen und hämatopoetischen Systems des Empfängers durch den des Spenders [6,7]. Es wird zwischen allogenen und autologen HSZTs unterschieden [8]. Bei der allogenen HSZT (alloHSZT) unterscheiden sich Spender und Empfänger genetisch voneinander, während bei der autologen HSZT (autoHSZT) Spender und Empfänger identisch sind [8].

1.2.1 Indikationen

Eine HSZT stellt ein etabliertes Verfahren zur Behandlung maligner und nicht-maligner hämatologischer Erkrankungen dar [6,8]. Die alloHSZT wird am häufigsten bei akuter myeloischer Leukämie (38%) eingesetzt, gefolgt von akuten lymphatischen Leukämien (16%) und myelodysplastischen oder myeloproliferativen Syndromen (11%) [9]. Zu den häufigsten Indikationen für eine autologe HSZT zählen Plasmazellerkrankungen (52%), Non-Hodgkin-Lymphome (28%) und Hodgkin-Lymphome (9%) [10,11].

1.2.2 Durchführung

Nach Auswahl eines geeigneten Stammzellspenders werden dem Spender die Stammzellen entnommen. Als Stammzellquelle stehen drei Optionen zur Verfügung: Knochenmark, durch Granulozyten-koloniestimulierender Faktor mobilisierte periphere hämatopoetische Stammzellen und Nabelschnurblut-Transplantate. Der Ablauf einer alloHSZT kann in drei Phasen gegliedert werden. [8]

1.2.2.1 Konditionierung

Die erste Phase besteht in der Konditionierung. Dabei handelt es sich um eine Prozedur, die der eigentlichen Stammzelltransplantation vorangeht und zu deren Vorbereitung dient. Die Konditionierung erfolgt durch Chemotherapie mit oder ohne Radiotherapie, um klassischerweise folgende Ziele zu erreichen: Behandlung der hämatologischen Erkrankung durch Elimination maligner Zellen, Immunsuppression um das Engraftment (Anwachsen der Spenderstammzellen) zu ermöglichen und einer Abstoßung sowie einer Graft-versus-Host Erkrankung (*graft-versus-host disease*, GVHD) vorzubeugen und Schaffung von Stammzell-„Nischen“ im Knochenmark des Empfängers für die zu transplantierenden Stammzellen durch Myeloablation. [11–13]

Die Konditionierung erfolgte ursprünglich stets in myeloablativer Form (*myeloablative conditioning*, MAC) [11]. Nachdem die anti-leukämische Wirkung durch Spenderzellen (*graft-versus-leukemia* (GVL)-Effekt) nachgewiesen werden konnte, wurden weniger intensive Konditionierungsregime etabliert: nicht-myeloablative (NMA) und intensitätsreduzierte (*reduced intensity conditioning*, RIC) Regime [14]. Durch diese weniger intensiven Konditionierungsverfahren konnte die Toxizität und transplantationsassoziierte Mortalität reduziert werden, indem die Elimination von Tumorzellen hauptsächlich durch den GVL-Effekt erfolgt [11,12,15,16]. Auf diese Weise konnte in den letzten zwei Dekaden die alloHSZT auch älteren und vorerkrankten Patienten zugänglich gemacht werden [11].

Per Definition bewirkt eine MAC eine irreversible Zerstörung des Knochenmarks, wodurch es ohne HSZT nicht zu einer hämatopoetischen Rekonstitution kommt. Ein NMA-Regime erzeugt eine gering ausgeprägte Zytopenie, die keiner HSZT bedarf. Alle Konditionierungsregime, die nicht der MAC oder der NMA-Konditionierung zugeordnet werden können, gelten als RIC. [11,15,16]

Die häufigsten Regime der myeloablativen Konditionierung bestehen aus Cyclophosphamid plus zwölf Gray Ganzkörperbestrahlung (*total body irradiation*, TBI) oder Busulfan plus Cyclophosphamid [11,15–17]. Die Standard TBI-basierende NMA-Kombination besteht aus zwei Gray TBI plus Purinanalogon (zum Beispiel Fludarabin) [16]. Beispiele für RIC-Verfahren stellen unter anderem Fludarabin plus niedrigdosiertes Busulfan oder Fludarabin plus Melphalan dar [15,17].

1.2.2.2 Transplantation

Nach der Konditionierung folgt die zweite Phase, die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen. Sie erfolgt, unabhängig von der Stammzellquelle, durch Infusion über einen zentralvenösen Katheter. [11]

1.2.2.3 Nachbehandlung

Der Transplantation schließt sich als dritte Phase die Nachbehandlung inklusive Prävention und Management eines Rezidivs an [11]. Infolge der Konditionierungstherapie kommt es bei alloHSZT-Patienten zu einer ausgeprägten Panzytopenie, die je nach Intensität der Konditionierung und Stammzellquelle Tage bis Wochen andauern kann [18]. Deshalb werden Stammzellempfänger in der Peritransplantationszeit transfusionspflichtig, wobei hauptsächlich Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate verabreicht werden [11,19]. Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma sollten leukozytendepletiert sein, um unter anderem febrile Transfusionsreaktionen und eine Immunisierung gegen Leukozytenantigene zu verhindern [11]. Zusätzlich müssen alle zellulären Blutprodukte bestrahlt werden, um eine transfusionsassoziierte GVHD zu vermeiden [18,20]. Das Infektionsrisiko ist als Folge der Konditionierung neben der Leukopenie zusätzlich durch Schleimhautschäden erhöht, die es Erregern der kommensalen Flora erleichtern, in die Blutstrombahn einzudringen [18]. Neben der Konditionierung führt die immunsuppressive Therapie zur Prävention von GVHD und die GVHD selbst zu einer Schwächung der Immunkompetenz von HSZT-Patienten [18]. Zur Vorbeugung von Infektionen müssen standardmäßige Hygienemaßnahmen, wie das Tragen von persönlicher Schutzausrüstung, eingehalten werden [11]. Zusätzlich werden Stammzellempfänger in Einzelzimmern, möglichst mit Ventilationssystem, isoliert [11].

Ein wesentlicher Bestandteil der Nachsorge besteht in der GVHD-Prophylaxe [11]. Die medikamentöse Prophylaxe besteht aus immunsuppressiven Substanzen wie Ciclosporin A plus Methotrexat nach MAC oder Ciclosporin A plus Mycophenolat-Mofetil nach RIC bzw. NMA [11]. Weiterhin wird insbesondere nach alloHSZT eines nichtverwandten Spenders Antithymozytenglobulin zur GVHD-Prophylaxe angewendet [11]. Diese Medikamente tragen wesentlich zum oben erwähnten erhöhten Infektionsrisiko bei [18].

1.3 Frühe Komplikationen endothelialen Ursprungs

SOS/VOD wird zusammen mit einer Anzahl an Komplikationen, die früh nach HSZT auftreten, aufgrund ihrer gemeinsamen endothelialen Pathophysiologie in einer Gruppe zusammengefasst [11,21]. Sie teilen sich folgende Eigenschaften:

- Sie entstehen früh nach HSZT (zwischen Tag 0 und Tag +100).
- Sie werden anhand klinischer Symptome diagnostiziert und daher als Syndrome beschrieben. Die klinischen Zeichen überschneiden sich, weswegen die Zuordnung zu einem Syndrom teilweise schwierig sein kann.
- Sie scheinen pathophysiologisch ihren Beginn auf kapillarer Ebene zu haben, entweder systemisch oder organbezogen.

- Wenn sie nicht adäquat behandelt werden, können sie in ein irreversibles Multiorganversagen münden. [11,21]

Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass die ersten pathophysiologischen Veränderungen bei SOS/VOD die endothelialen Zellen der hepatischen Sinusoide betreffen [22]. Während einer HSZT werden Endothelzellen aktiviert und geschädigt [21]. Das sich manifestierende klinische Syndrom ist davon abhängig, ob diese Endothelschädigungen in einem Organ oder systemisch stattfinden [21]. Daher können die folgenden Komplikationen nach HSZT als ‚frühe Komplikationen endothelialen Ursprungs‘ zusammengefasst werden:

- SOS/VOD
- Kapillarlecksyndrom
- Engraftment-Syndrom
- Diffuse alveoläre Hämorrhagie
- Transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie
- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
- Initial auch: Idiopathisches Pneumonie Syndrom
- Zukünftig eventuell: GVHD, da sich immer mehr Hinweise ergeben, die eine endotheliale Dysfunktion als Ursache für die GVHD nachweisen. [11,21]

1.4 Sinusoidales Obstruktionssyndrom/venöse okklusive Leberkrankheit (SOS/VOD)

1.4.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung von SOS/VOD ist auf die Aktivierung und Schädigung von sinusoidalen Endothelzellen zurückzuführen, die hauptsächlich durch die Konditionierungstherapie vor HSZT und ihre Folgen verursacht werden [23]. Zu den endothelschädigenden Wirkungen zählen die Chemotherapie und Bestrahlung während der Konditionierung, die Zytokinausschüttung aus geschädigtem Gewebe, das Passieren von Erregern durch geschädigte Schleimhäute, bestimmte Medikamente wie Granulozyten-koloniestimulierender Faktor oder Calcineurin-Inhibitoren, der Engraftment-Prozess, sowie immunologische Reaktionen (bei alloHSZT) [21,23–26]. Diese Faktoren bewirken eine physiologische Aktivierung von Endothelzellen [23]. Hält die Wirkung jedoch an, kann die dauerhafte Aktivierung von Endothelzellen zu Endothelschäden führen: Es kommt zu Läsionen im sinusoidalen Endothel [21], welche zu einem vermehrten Austritt von zellulären Blutbestandteilen in den Dissé-Raum unterhalb der Endothelzellen führt [23]. Die Endothelzellen ragen in die hepatischen Sinusoide hinein und lösen sich ab, sodass es zu einer Obstruktion der Sinusoide kommt [23]. Nachweislich halten pro-inflammatorische und proapoptische Veränderungen an Endothelzellen nach alloHSZT länger an als bei autoHSZT [27], sodass Alloreaktivität als schädigender Faktor für Endothelzellen gewertet wird [28]. Zusätzlich

zu den direkten Schädigungen an sinusoidalen Endothelzellen trägt die Dysfunktion des Glutathionsystems der Hepatozyten ebenfalls direkt zur Entstehung von SOS/VOD bei [29,30]. Der Glutathionstoffwechsel der Hepatozyten ist wesentlicher Bestandteil der Elimination von toxischen Metaboliten von beispielsweise Cyclophosphamid [29,30]. Ist der Glutathionstoffwechsel durch Leberfunktionseinschränkungen, Busulfan oder TBI beeinträchtigt, führt dies zur Akkumulation von toxischen Cyclophosphamidmetaboliten, die direkt die Hepatozyten selbst sowie die sinusoidalen Endothelzellen schädigen [29].

1.4.2 Pathophysiologische Folgen

Die Obstruktion der Sinusoide führt pathophysiologisch zu einem erhöhten Widerstand des sinusoidalen venösen Blutflusses [5,31]. Dies hat eine portale Hypertension, Leberfunktionseinschränkungen mit Hepatomegalie und schließlich Aszitesbildung zur Folge [3]. Es besteht die Gefahr eines hepatorenenalen Syndroms, das in ein Multiorganversagen münden kann, welches mit einer hohen Mortalität assoziiert ist [31,32].

1.4.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entstehung von SOS/VOD können in drei Kategorien eingeteilt werden: Die Transplantation, den Patienten/seine Erkrankung und die Leber betreffend [23,33].

Transplantationsassoziierte Risikofaktoren:

- Intensität des Konditionierungsverfahrens und die eingesetzten Medikamente
 - Orales oder hochdosiertes Busulfan, Busulfan plus Cyclophosphamid
 - MAC
 - Unfraktionierte oder hochdosierte TBI (≥zwölf Gray)
 - Gabe von Fludarabin
 - Art der GVHD-Prophylaxe: Calcineurininhibitor plus Sirolimus > Calcineurininhibitor allein [11,23,33,34]
- Höhere Alloreaktivität
 - AlloHSZT > autoHSZT
 - Nichtverwandter Spender
 - HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-Mismatch
 - Nicht-T-Zell-depletiertes Stammzelltransplantat [5,35,36]
- Zweite alloHSZT [23,33]

Patienten- und erkrankungsassoziierte Risikofaktoren:

- Höheres Lebensalter
- Verminderter Karnofsky-Score (<90)
- Metabolisches Syndrom

- Männliches Geschlecht
- Fortgeschrittene hämatologische Erkrankung (über der zweiten kompletten Remission hinaus oder Rezidiv)
- Cytomegalievirus-Serologie positiv
- Einsatz von Norethisteron bei Frauen
- Gen-Polymorphismus (Glutathion-S-Transferase T1 und T2, Heparanase)
- Thalässämie
- Mangel an Antithrombin-III und/oder gewebespezifischem Plasminogenaktivator sowie aktivierte Protein-C-Resistenz [23,33]

Leberassoziierte Risikofaktoren:

- Leberfunktionseinschränkungen vor HSZT: erhöhte Bilirubin und Transaminasen-Werte
 - Zum Beispiel bei Leberzirrhose, aktiver viraler Hepatitis, nach vorangegangener abdominaler oder hepatischer Bestrahlung, Gabe von hepatotoxischen Medikamenten wie Gemtuzumab Ozogamicin
- Erhöhte Ferritinwerte und Eisenüberladung [23,33]

1.4.4 Klinik

Das klinische Syndrom SOS/VOD zeichnet sich durch die Symptome Gewichtszunahme, Aszites, schmerzhafte Hepatomegalie und Ikterus aus [1,34]. Die Schwere des Auftretens reicht von einer milden, reversiblen Form über eine schwere Ausprägung mit Multiorganversagen bis hin zum Tod [5]. SOS/VOD tritt meist als frühe Komplikation innerhalb von drei Wochen nach HSZT auf, wobei es in 15-20% der Fälle später auftritt [35].

Typischerweise stellt eine Gewichtszunahme das erste Symptom von SOS/VOD dar [31,37]. Sie tritt in 90-95% der Fälle und üblicherweise circa sechs bis acht Tage nach HSZT auf [31,37]. Anschließend ist eine Hyperbilirubinämie unterschiedlichen Ausmaßes in 98% der Patienten mit SOS/VOD festzustellen [31], die von einem Ikterus begleitet wird [34]. Der Aszites und die Gewichtszunahme sprechen meist nicht auf diuretische Maßnahmen an [37]. Um Tag +12 nach HSZT entwickeln 50-75% der Patienten abdominelle Schmerzen, meist im rechten oberen Quadranten [31]. Diese durch Hepatomegalie verursachten Schmerzen sind häufig das einzige Symptom, von denen Patienten berichten [37]. Bei einer körperlichen Untersuchung präsentiert sich eine vergrößerte und dolente Leber, jedoch ist die Hepatomegalie häufig erst durch bildgebende Verfahren darstellbar [31]. Über 50% der SOS/VOD-Patienten entwickeln im Verlauf ein mildes bis schweres Nierenversagen, 50% von ihnen werden dialysepflichtig [31,37]. Ein häufiger Nebenbefund ist eine Thrombozytopenie, die trotz der Gabe von Thrombozytenkonzentraten refraktär bleibt [34,37]. Bei schwerem SOS/VOD entwickeln Patienten häufig Dysfunktionen von mehr als einem Organsystem [1]. Ein Multiorganversagen ist

eine mögliche Folge des hepatorenenalen Syndroms, das sich bei Patienten mit schwerem SOS/VOD entwickeln kann [1]. Im frühen Stadium manifestiert sich eine Natriumretention, das von Ödemen, Herzinsuffizienz, pulmonalen Infiltraten, Hypoxie mit Sauerstoffpflichtigkeit und Enzephalopathie gefolgt werden kann [1,34].

1.4.5 Diagnostische Kriterien

Infolge der Erstbeschreibung von SOS/VOD als direkte Komplikation nach HSZT im Jahre 1979 [38,39] etablierten zwei voneinander unabhängige Forscherteams jeweils diagnostische Kriterien [3,4], um eine histologische Sicherung der Diagnose verzichtbar zu machen (siehe Tabelle 1, modifiziert nach Coppell *et al.* [5]). [5] Abhängig von den angewandten Diagnosekriterien ergaben sich in einer Meta-Analyse zur SOS/VOD-Inzidenz deutliche Unterschiede: 17,3% bei Anwendung der Seattle-Kriterien und 9,6% mit den Baltimore-Kriterien [5]. Die niedrigere Inzidenz bei Anwendung der Baltimore-Kriterien spiegelt deren strengere Definition der SOS/VOD-Diagnose wider, da eine Hyperbilirubinämie im Gegensatz zu den Seattle-Kriterien obligat ist [3,4]. Per Definition erfüllen Patienten, die anhand der Baltimore-Kriterien eine SOS/VOD-Diagnose erhalten, gleichzeitig die Seattle-Kriterien [3,4]. Andersherum gilt dies nicht [3,4]. Werden die Baltimore-Kriterien zur Diagnose von SOS/VOD herangezogen, führt dies zu einer geringeren Variation der SOS/VOD-Inzidenz (mittlere Inzidenz 9,6%; 95% CI, 8,8%-10,4%; Spannweite 0-28,9%) als bei den Seattle-Kriterien (mittlere Inzidenz 17,3%; 95% CI, 16,7%-17,9%; Spannweite 0-62,3%) [5].

Da sich SOS/VOD in einer unterschiedlichen Schwere manifestiert und auch nach den ersten 21 Tagen nach Transplantation auftreten kann, besteht die Gefahr, dass es mit den zwei oben genannten Kriterien nicht ausreichend erfasst wird. Daher wurden von der EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) im Jahre 2016 neue Diagnosekriterien vorgeschlagen (Tabelle 2). Diese neuen Diagnosekriterien erfassen nun auch das sogenannte *late-onset* (spät auftretende) SOS/VOD, welches über 21 Tage nach HSZT auftritt, und sollen für mehr Einheitlichkeit in der Diagnostik sorgen. Für das klassische SOS/VOD, das innerhalb der ersten 21 Tage nach HSZT auftritt, behielten die Autoren die Baltimore-Kriterien bei. Zur Feststellung eines late-onset SOS/VOD dienen ebenfalls die Baltimore-Kriterien. Jedoch fehlt eine Hyperbilirubinämie häufig beim late-onset SOS/VOD, sodass ein erhöhter Bilirubinwert von ≥ 2 mg/dl nicht mehr erforderlich ist, vorausgesetzt hämodynamische und/oder sonographische Beweise für SOS/VOD liegen vor. Des Weiteren stellt die histologische Sicherung von SOS/VOD weiterhin den Goldstandard dar. [33]

Table 1 Klinische diagnostische Kriterien für SOS/VOD.

Adaptiert aus Coppell *et al.* [5]

Originale Seattle-Kriterien [3]	Baltimore-Kriterien [4]
<p>Auftreten von zwei oder mehr der folgenden Kriterien innerhalb von 30 Tagen nach HSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin ≥ 2 mg/dl • Hepatomegalie, Schmerz im rechten oberen Quadranten • Aszites und/oder anderweitig nicht erklärbare Gewichtszunahme von $>2\%$ des Ausgangsgewichts 	<p>Bilirubin ≥ 2 mg/dl innerhalb von 21 Tagen nach HSZT plus mindestens zwei der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie (meist schmerzhaft) • Aszites • Gewichtszunahme $>5\%$ vom Ausgangsgewicht
<p>Modifizierte Seattle-Kriterien: Auftreten der oben genannten Merkmale innerhalb von 20 Tagen nach HSZT [40].</p>	

Table 2 Neue diagnostische Kriterien des EBMT für SOS/VOD bei Erwachsenen.

Adaptiert aus Mohty *et al.* [33]

Klassisches SOS/VOD (innerhalb der ersten 21 Tage nach HSZT)	Late-onset SOS/VOD (>21 Tage nach HSZT)
<p>Bilirubin ≥ 2 mg/dl innerhalb von 21 Tagen nach HSZT plus mindestens zwei der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie (meist schmerzhaft) • Aszites • Gewichtszunahme $>5\%$ vom Ausgangsgewicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Klassisches SOS/VOD später als 21 Tage nach HSZT ODER • Histologisch gesichertes SOS/VOD ODER • ≥ 2 der folgenden Kriterien liegen vor: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubin ≥ 2 mg/dl ○ Schmerzhaftes Hepatomegalie ○ Aszites <p>UND hämodynamischer und/oder sonographischer Nachweis eines SOS/VOD</p>

1.4.6 Epidemiologie

In einer umfassenden systematischen Auswertung von 135 Studien zur SOS/VOD-Inzidenz nach HSZT mit Patientenzahlen >50 in den Jahren 1994-2007 ergab sich eine mittlere SOS/VOD-Inzidenz von 13,7% (95% CI, 13,3%-14,1%; Spannweite 0-62,3%) [5]. Wie bereits oben

aufgeführt, ergaben sich deutliche Unterschiede abhängig von den angewandten Diagnosekriterien [5]. Die größte multizentrische prospektive Studie zur SOS/VOD-Inzidenz des EBMT im Jahre 1998 ergab eine geringere Inzidenz von 5,3% (95% CI, 4,2%-6,4%) [36]. Beide Studien führten zu dem Ergebnis, dass alloHSZT-Empfänger eine höhere SOS/VOD-Inzidenz im Vergleich zu autoHSZT-Patienten haben (12,9% versus 8,7%; $p < 0,001$ [5] bzw. 8,9% versus 3,1%; $p < 0,0001$ [36]). Ebenso führt eine alloHSZT nach MAC häufiger zu SOS/VOD als eine nach RIC-Regime (Inzidenz von 10-15% versus $< 5\%$) [23].

1.4.7 Prognose

Bei den meisten SOS/VOD-Patienten (50-80%) entwickelt sich die Erkrankung allmählich innerhalb von zwei bis drei Wochen zurück [31,37]. Die übrigen 20-50% der Patienten versterben mit SOS/VOD [31]. Etwa 2/3 von den Verstorbenen entwickelten ein Multiorganversagen, weswegen die hauptsächliche Todesursache häufig nicht eindeutig zu benennen ist [31]. Die Prognose ist stark von der Schwere der Erkrankung abhängig: In einer Analyse von McDonald *et al.* ergaben sich Mortalitätsraten von 9% bei mildem SOS/VOD, 23% bei moderatem SOS/VOD und 98% bei schwerer Erkrankung [40]. In der systematischen Auswertung von Coppel *et al.* ergab sich aus 19 Studien eine Gesamtmortalität von 84,3% bei schwerem SOS/VOD, wobei die häufigste Todesursache Multiorganversagen war [5].

1.4.8 Therapie und Prävention

1.4.8.1 Therapie

SOS/VOD ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation nach HSZT, sodass eine Therapie so zeitnah wie möglich eingeleitet werden muss [23]. Grundlegende therapeutische Maßnahmen bestehen aus der supportiven Therapie, also dem Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement, dem Vermeiden bzw. Absetzen von hepato- und nephrotoxischen Medikamenten und gegebenenfalls der vorsichtigen Gabe von Diuretika bei aszitesbedingter progressiver Gewichtszunahme [23,34,41].

Zur pharmakologischen Therapie ist Defibrotide als aktuell einziges Medikament für die Therapie von SOS/VOD zugelassen: In den USA besteht die Zulassung für die Therapie von SOS/VOD nach HSZT bei Patienten mit gleichzeitiger renaler oder pulmonaler Dysfunktion [42], während Defibrotide in der Europäischen Union für die Therapie von schwerem SOS/VOD nach HSZT bei Patienten über einem Lebensmonat zugelassen ist [43]. Defibrotide ist ein einsträngiges Oligodesoxyribonukleotid, das aus Schweinemukosa gewonnen wird und antithrombotische, thrombolytische, antiinflammatorische und antiischämische Wirkungen aufweist [41]. Es bindet und wirkt vorrangig am vaskulären Endothel [41]. Der Überlebensvorteil und eine höhere Remissionsrate nach SOS/VOD durch die Gabe von Defibrotide konnte bei Erwachsenen und Kindern nachgewiesen werden [44–47]. Es gilt die Empfehlung, Defibrotide in vier Dosen pro Tag

(alle sechs Stunden) von jeweils 6,25 mg/kg (entspricht 25 mg/kg/Tag) als zwei-Stunden-Infusionen zu verabreichen [42,43]. Es wird eine Therapiedauer von 21 Tagen empfohlen [42,43]. Defibrotide weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf, da es insbesondere das Blutungsrisiko nicht erhöht [48]. Je früher die Therapie mit Defibrotide nach SOS/VOD-Diagnose eingeleitet wird, desto höher ist das Überleben an Tag +100 (Überlebensunterschied an Tag +100 bei Behandlungsbeginn innerhalb von ≤ 2 Tagen im Vergleich zu > 2 Tagen von bis zu 25,6% [49]) [47,49].

In der Literatur wurden zahlreiche weitere Wirkstoffe hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirksamkeit bei SOS/VOD untersucht: Darunter gehören Medikamente zur Antikoagulation wie Antithrombin-III [50–53], Prostaglandin E1 (in Kombination mit Heparin) [54], Aktivatoren der Fibrinolyse wie Alteplase [55–57] sowie N-Acetylcystein (ein antioxidativer Vorläufer des Glutathions) [58]. Für diese Medikamente konnte jeweils keine Empfehlung für den therapeutischen Einsatz ausgesprochen werden aufgrund fehlender klinischer Studien, geringen Hinweisen auf Wirksamkeit oder hoher therapieassoziierter Toxizität [59,60]. Für die Gabe von Methylprednisolon [61–63] und Ursodesoxycholsäure (UDCA) [23,64,65] gibt es eingeschränkte Empfehlungen, sie können beispielsweise bei fehlendem Zugriff auf Defibrotide erwogen werden [59,60]. Die Gabe von Fresh Frozen Plasma konnte in einer Studie als wirksam beurteilt werden [66].

1.4.8.2 Prävention

Verhindern/Minimieren von Risikofaktoren für SOS/VOD

Präventive Maßnahmen zur Reduzierung der Inzidenz und der Schwere von SOS/VOD stehen im Management von SOS/VOD an oberster Stelle [34]. Dafür müssen potentielle Risikofaktoren (siehe oben) erkannt und so weit wie möglich in Abwägung der therapeutischen Ziele der HSZT minimiert werden [34,59]. Grundsätzlich sollten hepatotoxische Medikamente wenn möglich vermieden werden [34]. Viele patientenbezogene Risikofaktoren sind nicht veränderbar, sodass diese jedoch im weiteren prophylaktischen SOS/VOD-Management berücksichtigt werden sollten [34]. Potentiell reversible Faktoren wie eine akute Hepatitis oder Eisenüberladung sollten zunächst behoben werden, vorausgesetzt die Verzögerung der HSZT ist vertretbar [34]. Beeinflussbare transplantationsassoziierte Risikofaktoren sind zum Beispiel die Intensität des Konditionierungsverfahrens (RIC ist mit niedrigerem SOS/VOD-Risiko assoziiert) [21], die eingesetzten Substanzen (zum Beispiel Vermeidung von hochdosiertem Busulfan bzw. Monitoring der intravenösen (i.v.)-Busulfan-Dosis) [59,67] und die Art der GVHD-Prophylaxe (keine Gabe von Sirolimus) [68]. Zudem kann das Ausmaß der Alloreaktivität, die nachweislich zu höherer SOS/VOD-Inzidenz führt [5,36], gesenkt werden. Dazu sollte ein Höchstmaß an HLA-

Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger angestrebt werden und die Infusion des Stammzelltransplantats nach T-Zell-Depletion erfolgen [69,70].

Medikamentöse Prophylaxe von SOS/VOD

Aktuell bestehen keine Leitlinien oder Empfehlungen bezüglich der medikamentösen Prophylaxe von SOS/VOD [71]. Defibrotide hat keine Zulassung zur prophylaktischen Anwendung gegen SOS/VOD. Jedoch gibt es eine Reihe an retrospektiven Studien zur Untersuchung der prophylaktischen Wirkung von Defibrotide gegen diese Komplikation [72–75]. Bei den Patientenkohorten handelt es sich um alloHSZT-Empfänger im Allgemeinen [72,73] oder speziell Hochrisikogruppen für SOS/VOD nach HSZT [74,75]. In diesen Studien konnte eine niedrige SOS/VOD-Inzidenz (kumulative Inzidenz: 0% [72–74] bzw. 6,3% [75]) und eine hohe Überlebensrate (0% Therapie- [74] bzw. SOS/VOD-assoziierte [73] Mortalität, Ein-Jahres-Gesamtüberleben 81% [72], Zwei-Jahres-Gesamtüberleben 56,5% [75]) nachgewiesen werden. Eine wegweisende Phase 3, Open-Label, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie an 356 pädiatrischen auto- und alloHSZT-Patienten konnte ebenfalls eine geringere SOS/VOD-Inzidenz bei der präventiv mit Defibrotide behandelten Gruppe nachweisen: Die SOS/VOD-Inzidenz an Tag +30 betrug 12% in der Defibrotide-Gruppe und 20% in der Kontrollgruppe (Risikodifferenz von -7,7%) [76]. Auch die Häufigkeit von Nebenwirkungen war vergleichbar zwischen beiden Gruppen (87% in der Defibrotide-Gruppe versus 88% in der Kontrollgruppe) [76].

Es gibt keine pharmakologischen oder physiologischen Gründe, weshalb Defibrotide nicht auch bei Erwachsenen eine Risikoreduzierung für SOS/VOD nach HSZT bewirken kann. Daher ist die Entscheidung zur prophylaktischen Defibrotide-Gabe aktuell dem behandelnden Arzt überlassen. Trotz fehlender Leitlinien kann aufgrund einer nachweislich nicht erhöhten Blutungsneigung und den Erfahrungen in der therapeutischen Anwendung eine Dosis von 6,25 mg/kg i.v. in vier Dosen pro Tag zur Prävention von SOS/VOD bei Erwachsenen und Kindern nach alloHSZT empfohlen werden. [59]

Eine Reihe weiterer Medikamente wurden ebenfalls auf ihre präventive Wirkung gegen SOS/VOD getestet, bisher mit widersprüchlichen Ergebnissen (UDCA, Heparin (unfraktioniert, niedermolekular), Antithrombin), hoher assoziierter Toxizität (Prostaglandin E1) oder ohne nachweislichen präventiven Effekt auf die SOS/VOD-Inzidenz (N-Acetylcystein) [59,60]. Trotz uneindeutiger Ergebnisse zur Wirksamkeit von UDCA als Prophylaxe gegen SOS/VOD wird eine Empfehlung des Grades 2C für die Gabe ausgesprochen, da es die Hepatotoxizität senkt und keine wesentlichen Nebenwirkungen aufweist [65,73].

1.4.9 Prädiktion

Neben der Minimierung von Risikofaktoren ist die Identifizierung von Risikopatienten für SOS/VOD eine weitere Maßnahme im Management dieser Komplikation. Auf diese Weise können Risikopatienten präventive Maßnahmen erhalten, um ein Auftreten möglichst zu verhindern. Ebenso ermöglicht es eine engmaschigere Beobachtung dieser Patienten, um ein SOS/VOD frühzeitig zu diagnostizieren. Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht die umgehende Einleitung therapeutischer Maßnahmen, welches mit einem verbesserten Outcome verbunden ist. [49]

Zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem SOS/VOD-Risiko gibt es in der Literatur verschiedene Ansätze. Basierend auf Erkenntnissen der endothel- und gerinnungsassoziierten Pathophysiologie konnten in einer prospektiven [77] und einer retrospektiven Analyse [78] einige Biomarker in signifikanter Korrelation mit der Entwicklung von SOS/VOD gesetzt werden. Dazu gehören die Parameter Protein C, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, N-terminales Propeptid für Typ III Kollagen [77] sowie von Willebrand Faktor, Thrombomodulin, und lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 [78].

Akil *et al.* haben per quantitativer Massenspektrometrie aus dem Plasma von 20 Patienten ohne SOS/VOD und dem von 20 SOS/VOD-Patienten potentielle Biomarker für SOS/VOD identifiziert, um diese auf ihren diagnostischen und prognostischen Wert in 80 weiteren Patienten zu testen. Dabei entwickelten die Autoren ein diagnostisches und prognostisches Biomarker Panel. Das prognostische Panel zur Risikostratifizierung für SOS/VOD besteht aus den Parametern L-Ficolin, Hyaluronsäure und vaskulärem Zelladhäsionsmolekül-1. Die Messung am Tag der Transplantation (Tag 0) prognostizierte zu >80% korrekt SOS/VOD. [79]

In einer multizentrischen Phase-3-Studie wurde ebenfalls für L-Ficolin eine statistische Korrelation zu SOS/VOD festgestellt, jedoch bei Messung an Tag +28 nach HSZT [80].

Da SOS/VOD im Rahmen der Okklusion hepatischer Sinusoide mit Flüssigkeitsretention einhergeht, haben Kataoka *et al.* die Korrelation zwischen dem B-natriuretischen Peptid (BNP) und SOS/VOD untersucht. BNP ist ein Neurohormon, das bei erhöhtem intravasalem Volumen ausgeschüttet wird. In einer retrospektiven Analyse wurden bei 46 untersuchten Patienten an Tag 0 keine Unterschiede unter allen Patienten gemessen. Der BNP-Wert war ab Tag +7 signifikant höher bei Patienten, die ein SOS/VOD entwickelten, ebenso hatten SOS/VOD-Patienten einen höheren BNP-Spitzenwert. Im Vergleich zu mildem bis moderatem SOS/VOD war bei schwerer Erkrankung ebenfalls der BNP-Spitzenwert signifikant höher. [81]

Dem Insulin-like Growth Factor-1 und seinem Bindungsprotein (Insulin-like Growth Factor-bindendes Protein 3) werden protektive Wirkungen gegenüber Chemotherapie-induzierten Gewebeschädigungen nach HSZT zugesprochen. Tatsächlich sind in einer prospektiven

Untersuchung niedrige Werte der beiden Parameter vor der Konditionierung signifikant mit einem erhöhten SOS/VOD-Risiko assoziiert. [82]

Die Anwendung von *Fibroscan* beurteilt die Steifheit der Leber (*liver stiffness*, LS) als indirekten Marker einer Fibrose. Da es den Grad der portalen Hypertension vorhersagen kann, die häufig Folge der pathophysiologischen Prozesse bei SOS/VOD ist, wurde die Messung der LS in pädiatrischen HSZT-Empfängern durchgeführt. Die initialen LS-Werte unterschieden sich nicht innerhalb der Population. Ein plötzlicher Anstieg der LS-Werte hing statistisch signifikant mit der Entwicklung von SOS/VOD nach HSZT zusammen. Die LS-Werte stiegen drei bis sechs Tage vor Entwicklung erster klinischer oder laborchemischer Zeichen von SOS/VOD an. [83]

Weiterhin wurden frühe klinische Zeichen im Hinblick auf eine Prädiktion von SOS/VOD untersucht, die in den sieben Tagen vor SOS/VOD-Beginn auftreten. Dabei traten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die kein SOS/VOD entwickelten, häufiger ein akutes Nierenversagen, hohe Kreatininwerte, stärkere Thrombozytenrefraktärität, höhere mediane Tacrolimus-Spiegel sowie ein höherer INR (*International Normalized Ratio*) auf. Bei Auftreten dieser Merkmale sollten behandelnde Ärzte für das drohende Auftreten von SOS/VOD sensibilisiert sein. [84]

Ein Risikoscore („VOD Risk Score“) für die Entwicklung von SOS/VOD wurde kürzlich von Strouse *et al.* basierend auf der großen Datenbank des CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) von alloHSZT-Patienten entwickelt. Dabei wurden folgende unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von SOS/VOD identifiziert und in einen Online-Risikorechner („VOD Risk Calculator“) integriert: Jüngerer Alter, Karnofsky-Score <90, positive Hepatitis B/C-Serologie, Konditionierung nach MAC-Regime, Hodgkin-Lymphom/myeloproliferative Neoplasie/Rezidiv eines Non-Hodgkin-Lymphoms, sowie die Gabe von Sirolimus. Anhand des von den Autoren entwickelten Prädiktionsmodells können alloHSZT-Empfänger in vier Risikogruppen stratifiziert werden. [85]

Viele der oben aufgeführten prädiktiven Parameter finden keine klinische Anwendung, vermutlich da sie entweder nicht aus Routine-Laborparametern bestehen [77–80], unspezifisch für SOS/VOD [81,82,84] oder nicht universell verfügbar sind [83]. Zudem ist der statistische Zusammenhang zur SOS/VOD Entwicklung zwar gegeben, jedoch beschreiben von den genannten Studien lediglich Strouse *et al.* [85] einen Risikoscore mit Risikostratifizierung der HSZT-Empfänger. Anhand der Stratifizierung können sich Handlungsempfehlungen ergeben, die den Weg des Scores in den klinischen Alltag ebnen.

1.5 EASIX-Score

Nachgewiesenermaßen stellt die Schädigung an Endothel durch das Konditionierungsverfahren vor HSZT den pathophysiologischen Startpunkt von Komplikationen endothelialen Ursprungs dar

[21]. Zur Erfassung von endothelassoziierten Komplikationen nach alloHSZT wurden von Luft *et al.* ein einfach anzuwendendes Biomarker Panel etabliert, der als ‚Endothelial Activation and Stress Index‘ (EASIX) bezeichnet wird [86]. EASIX besteht aus der simplen Formel ‚Laktatdehydrogenase * Kreatinin / Thrombozyten‘ [86]. Der Score besteht aus drei diagnostischen Parametern der transplantationsassoziierten Mikroangiopathie (TMA), welches ebenfalls zu den Komplikationen endothelialen Ursprungs zählt [87,88]. Der prognostische Wert des Scores konnte bereits für das Überleben nach akuter GVHD bei alloHSZT-Patienten, die eine RIC erhielten, nachgewiesen werden [86]. Die Autoren haben dabei retrospektiv den EASIX-Score am Tag des Auftretens von akuter GVHD berechnet (EASIX-GVHD) [86]. Ebenso können alloHSZT-Empfänger bei Bestimmung des Scores vor der Konditionierung (EASIX-pre) bezüglich des Überlebens in unterschiedliche Risikogruppen stratifiziert werden [89]. In derselben Studie war EASIX-pre auch signifikant mit dem Auftreten von TMA assoziiert [89].

1.6 Fragestellungen

Da die Pathophysiologie von SOS/VOD ebenfalls auf Endothelschädigungen basiert, haben wir untersucht, ob die Bestimmung des EASIX am Tag der Transplantation (EASIX-d0) für das Auftreten von SOS/VOD einen prognostischen Wert hat [90]. Weiterhin untersuchten wir, ob EASIX-d0 signifikant mit dem Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und der Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) zusammenhängt [90]. Der VOD Risk Calculator von Strouse *et al.* stellt aufgrund seiner leichten Anwendbarkeit ein vielversprechendes prognostisches Werkzeug zur Risikoeinschätzung für SOS/VOD dar [85]. Deshalb haben wir diesen Score ebenfalls auf unsere zwei Kohorten im Hinblick auf die oben genannten Fragestellungen untersucht und mit EASIX-d0 verglichen [90]. Eine dritte Kohorte bestand aus alloHSZT-Patienten, die zur Prävention endothelialer Komplikationen Pravastatin und UDCA erhielten [90]. Diese dritte Kohorte untersuchten wir bezüglich der Endpunkte SOS/VOD-Auftreten, OS und NRM und verglichen diese mit der Trainings- und Validierungskohorte [90].

2 Methodik

2.1 Kohorten

Die Berliner Kohorte bestand aus 446 alloHSZT-Empfängern, die sich im Zeitraum von 01/2013 bis 12/2015 auf Station 50 der Charité – Campus Virchow Klinikum befanden. Sie wurde als Trainingskohorte definiert. Die Patienten erhielten keine prophylaktischen Medikamente gegen endotheliale Komplikationen. Die Heidelberger Kohorte umfasste 739 Patienten, die zwischen 09/2001 und 12/2015 eine alloHSZT an der Universitätsklinik Heidelberg erhielten. Die gesamte Heidelberger Kohorte sollte zunächst als Validierungskohorte dienen. Ab 01/2010 erhielten die alloHSZT-Empfänger regulär Pravastatin und UDCA als Prophylaxe gegen endotheliale Komplikationen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (circa sechs bis 15 Tage vor Transplantation). Um diesen Einfluss als Störfaktor auszuschließen und somit Vergleichbarkeit zwischen der Trainings- und Validierungskohorte zu erzielen, wurden nur Patienten vor Einführung der Statin/UDCA-Gabe in die Validierungskohorte eingeschlossen. Somit besteht die Validierungskohorte aus 380 Patienten, die vor 01/2010 ihre alloHSZT an der Universitätsklinik Heidelberg und keine Statin/UDCA-Prophylaxe erhielten. Die 359 Patienten, die nach 01/2010 transplantiert wurden, stellten eine dritte Kohorte dar und wurden auf den präventiven Effekt von Statin/UDCA hin untersucht. [90]

2.2 Definitionen

2.2.1 SOS/VOD-Diagnose

Die Diagnose SOS/VOD wurde anhand der im Jahre 2016 vom EBMT veröffentlichten Diagnosekriterien gestellt (siehe Tabelle 2) [33].

2.2.2 EASIX-Score

Der EASIX-Score wird aus den drei Hauptparametern zur Diagnose von TMA berechnet: ‚Laktatdehydrogenase (U/L) * Kreatinin (mg/dL) / Thrombozyten ($10^9/L$)‘ [86]. EASIX-d0 wurde am Tag der alloHSZT berechnet [90].

2.2.3 VOD Risk Calculator (CIBMTR Score)

Der VOD Risk Score wurde, soweit die notwendigen Parameter verfügbar waren, für jeden Patienten mithilfe des VOD Risk Calculator berechnet [91]. Der VOD Risk Score besteht aus den Variablen Alter, Karnofsky-Status, Hepatitis-Serologie, Sirolimusgabe, Konditionierungsregime, Erkrankung und Erkrankungsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation, [85]. Dabei gelten Patienten als ‚positiv für Hepatitis B‘, wenn eines der folgenden serologischen Nachweise vorliegen: Anti-HBc-Antikörper positiv, HBs-Antigen positiv oder HBV-DNA positiv [85]. Patienten gelten als ‚positiv für Hepatitis C‘, wenn eines der folgenden serologischen Parameter positiv ist: Anti-HCV-Antikörper oder HCV-RNA [85].

2.2.4 Gesamtüberleben und Nicht-Rezidiv-Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Tag der alloHSZT (Tag 0) bis zum Tod des Patienten, unabhängig von der Todesursache.

Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM)

Die NRM wurde definiert als der Zeitraum zwischen Tag 0 bis zum Tod des Patienten ohne vorheriges Rezidiv der hämatologischen Grunderkrankung.

2.3 Statistische Analysen

2.3.1 Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Prädiktion des Auftretens von SOS/VOD mithilfe des EASIX-d0 und des VOD Risk Scores. Sekundäre Endpunkte waren die Prädiktion des OS und NRM durch EASIX-d0 und des VOD Risk Scores. [90]

2.3.2 Log-Transformation

Da zwischen EASIX-d0 und dem Endpunkt SOS/VOD kein linearer Zusammenhang besteht, wurde für die primären Analysen von EASIX-d0 der log₂-transformierte Index ‚log₂(EASIX) = log₂(LDH) + log₂(Kreatinin) – log₂(Thrombozyten)‘ angewandt [90]. Zwischen log₂(EASIX-d0) und der OR für SOS/VOD besteht ein linearer Zusammenhang. Ein Anstieg des log₂-Wertes um 1 korrespondiert mit einer Verdopplung bzw. einem Anstieg um den Faktor 1 des ursprünglichen Maßstabs. Demnach entspricht beispielsweise eine Odds Ratio (OR) von 1,5 einem um 50% erhöhten Odds bei Patienten mit einem 1-fach erhöhten bzw. doppelt so hohem EASIX-d0-Wert im Vergleich zur Referenzgruppe.

2.3.3 Statistische Methoden

Der folgende Abschnitt basiert auf der Publikation „Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel“ in: Haematologica / Januar 2020 [90].

Das mediane Follow-up wurde mittels Reverse Kaplan-Meier-Methode geschätzt. [90]

Die primären Analysen erfolgten anhand des binären Endpunkts ‚kumulative SOS/VOD-Inzidenz innerhalb von 28 Tagen nach alloHSZT‘ und einer Ereigniszeitanalyse (*time-to-event analysis*) mit dem Endpunkt ‚Zeit bis SOS/VOD‘ (*time to VOD*). Für die Analysen des binären Endpunkts SOS/VOD-Inzidenz innerhalb von 28 Tagen nach alloHSZT wurden logistische Regressionsmodelle angewandt. Time to VOD wurde mittels eines konkurrierenden Ereignismodells analysiert, wobei das konkurrierende Ereignis ‚Nicht-SOS/VOD-Mortalität‘ ist. Nicht-SOS/VOD-Mortalität ist definiert als die Zeitspanne zwischen alloHSZT und Tod ohne

vorheriges Auftreten von SOS/VOD. In die Berechnungen der multivariablen Analysen für den Endpunkt ‚SOS/VOD-Inzidenz innerhalb von 28 Tagen nach alloHSZT‘ wurden die Variablen aus dem VOD Risk Calculator einbezogen (siehe oben) [85]. [90]

Die Überlebenskurven basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer, während für die Inzidenzkurven der Aalen-Johanson-Schätzer für konkurrierende Risikoszenarien angewandt wurde. [90]

Die univariablen Analysen des OS und der NRM erfolgten mithilfe von Cox-Regressionsmodellen (proportionale Hazardmodelle). Die Analyse von NRM erfolgte ebenfalls mithilfe von Modellen konkurrierender Ereignisse. Das entsprechende konkurrierende Ereignis ist ‚Zeit bis Rezidiv‘ (*time to relapse*), was der Zeit von der alloHSZT bis zum Auftreten eines Rezidivs der hämatologischen Grunderkrankung entspricht. [90]

2.3.4 Hazard und Hazard Ratio

‚Hazard‘ bezeichnet das momentane Risiko, dass ein bestimmtes Ereignis zum Zeitpunkt t eintritt, vorausgesetzt dieses Ereignis ist bisher noch nicht eingetreten [92]. In Bezug auf den Endpunkt ‚Tod‘ entspricht das Hazard der momentanen Sterberate der untersuchten Gruppe [93].

Die ‚Hazard Ratio‘ (HR) entspricht dem Verhältnis des Hazards zweier Gruppen, sie gibt somit das Risikoverhältnis zwischen verschiedenen Gruppen an. Die HR ist ein Maß dafür, wie groß das Ereignisrisiko in Gruppe 2 ist im Verhältnis zu Gruppe 1. Gruppe 1 stellt also die Referenzgruppe dar. Eine $HR > 1$ bedeutet, dass das Ereignisrisiko in Gruppe 2 größer als in 1 ist. Eine $HR < 1$ sagt aus, dass das Ereignisrisiko in Gruppe 2 kleiner als in Gruppe 1 ist. [93]

Zur Darstellung des prognostischen Effekts von EASIX-d0 für den Endpunkt OS wurde die HR berechnet. Beispielsweise bedeutet beim OS eine HR von 1,5 pro \log_2 -Anstieg des EASIX-d0, dass pro Verdopplung des EASIX-d0-Werts das Hazard um 50% erhöht ist.

2.3.4.1 Cause-specific Hazard Ratio.

Die ‚Cause-specific Hazard Ratio‘ (CSHR) bezeichnet das momentane Risiko, dass ein bestimmtes Ereignis zum Zeitpunkt t eintritt, vorausgesetzt, weder dieses Ereignis noch ein konkurrierendes Ereignis sind vorher eingetreten [94]. Die NRM wurde mithilfe von Modellen konkurrierender Ereignisse analysiert (siehe oben) [90]. Für die NRM wurde die CSHR angegeben [90]. Sie bezieht sich in dem Fall auf das momentane Risiko für NRM bei Patienten, für die keines der konkurrierenden Ereignisse bisher eingetreten ist. Es handelt sich dabei demnach um Patienten, die weder aufgrund eines Rezidivs gestorben sind, noch ein Rezidiv erlitten haben [95]. Die CSHR in der vorliegenden Arbeit bezieht sich also auf Patienten, die zum Zeitpunkt t rezidivfrei und am Leben sind.

2.4 Validierung des EASIX-d0 und des VOD Risk Score Modells

2.4.1 ROC-Kurven und AUC

Die Validierung des EASIX-d0 und VOD Risk Score Modells basierend auf der Trainingskohorte erfolgte in einer externen Validierungskohorte (Heidelberg, ohne Pravastatin/UDCA-Gabe). Zur Beurteilung der prädiktiven Fähigkeiten des EASIX-d0- und des VOD Risk Score Modells wurden ROC (*Receiver Operating Characteristic*)-Kurven und die AUC (*area under the curve*) herangezogen. [90]

ROC ist ein statistisches Verfahren zur Beurteilung der Qualität diagnostischer Tests, zwischen zwei Krankheitszuständen zu unterscheiden. Grundlage für die Analyse stellen Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests dar. Die Sensitivität beschreibt, wie viele Patienten richtig positiv für die untersuchte Erkrankung erkannt werden. Die Spezifität beschreibt den Anteil, der richtig negativ erkannt wird. [96,97]

In einem Diagramm werden auf der X-Achse ‚1 minus Spezifität‘ von 0 bis 1 abgebildet, auf der Y-Achse ‚Sensitivität‘, ebenfalls von 0 bis 1 [98]. In ROC-Kurven werden für verschiedene Schwellenwerte des diagnostischen Tests die Wertepaare von Spezifität und Sensitivität in diesem Diagramm eingetragen [96]. Die Diagonale im Diagramm stellt eine Entscheidung auf reiner Zufallsbasis dar [96]. Ein ideales Testverfahren hat eine Sensitivität von 1 und eine Spezifität von 1 [96]. Das entsprechende Wertepaar würde sich an der obersten linken Ecke des Diagramms befinden [98]. Die ROC-Kurve, die den größten Abstand von der Diagonalen hat, weist die beste Trennschärfe des diagnostischen Tests auf [96].

Als Maß für die Leistungsfähigkeit des Tests dient die Fläche unter der ROC-Kurve, die AUC. [98]. Dieser Wert kann zwischen 0,5 und 1 liegen, wobei ein höherer Wert eine bessere Güte anzeigt [99]. Die AUC ist auch ein Maß für die Güte einer logistischen Regression [98]. Mit der AUC kann die Fähigkeit eines Regressionsmodells gemessen werden, zwischen Patienten mit und ohne Ereignis zu unterscheiden [98].

2.4.2 Brier Score

Der Brier Score ist ein Maß dafür, wie akkurat ein Prädiktionsmodell für ein binäres Outcome ist. Er findet Anwendung, um die Genauigkeit von binären Prädiktionsmodellen zu vergleichen. Der Brier Score kann Werte von 0 bis 1 annehmen, wobei 0 einer perfekten Genauigkeit entspricht und 1 einer perfekten Ungenauigkeit. [100]

3 Ergebnisse, Anwendungen, weiterführende Fragestellungen

3.1 Ergebnisse

Die SOS/VOD-Inzidenz betrug 9,6% in der Trainings- und 8,4% in der Validierungskohorte [90].

In der Trainingskohorte war EASIX-d0 in univariabler und multivariabler Analyse signifikant mit der SOS/VOD-Inzidenz assoziiert. Diese signifikante Korrelation konnte ebenfalls in der Validierungskohorte festgestellt werden. (Abbildung 1) [90]

Ebenso korreliert EASIX-d0 in beiden Kohorten signifikant mit dem OS und der NRM (Abbildung 2) [90].

Der kürzlich etablierte VOD Risk Score des CIBMTR konnte in unseren Kohorten nicht signifikant mit dem Auftreten von SOS/VOD assoziiert werden. Ebenso ergaben unsere Analysen wie erwartet keinen statistisch signifikanten Zusammenhang des VOD Risk Scores mit den Endpunkten OS und NRM. [90]

Patienten, die Pravastatin/UDCA zur Prävention von endothelassoziierten Komplikationen erhielten, hatten eine signifikant geringere SOS/VOD-Inzidenz von 1,7% im Vergleich zur Trainings- und Validierungskohorte. Ebenso zeigte sich ein signifikant verbessertes OS und eine niedrigere NRM als bei Patienten ohne Pravastatin/UDCA. Dieser scheinbar protektive Effekt war in der durch EASIX-d0 identifizierten Risikogruppe besonders deutlich, nämlich den Patienten innerhalb des höchsten EASIX-d0 Quartils. (Abbildung 3) [90]

Abbildung 1 Kumulative SOS/VOD-Inzidenz in Abhängigkeit von EASIX-d0-Quartilen.

(A) Trainingskohorte und (B) Validierungskohorte [90]. Aus: Jiang *et al.* [90]

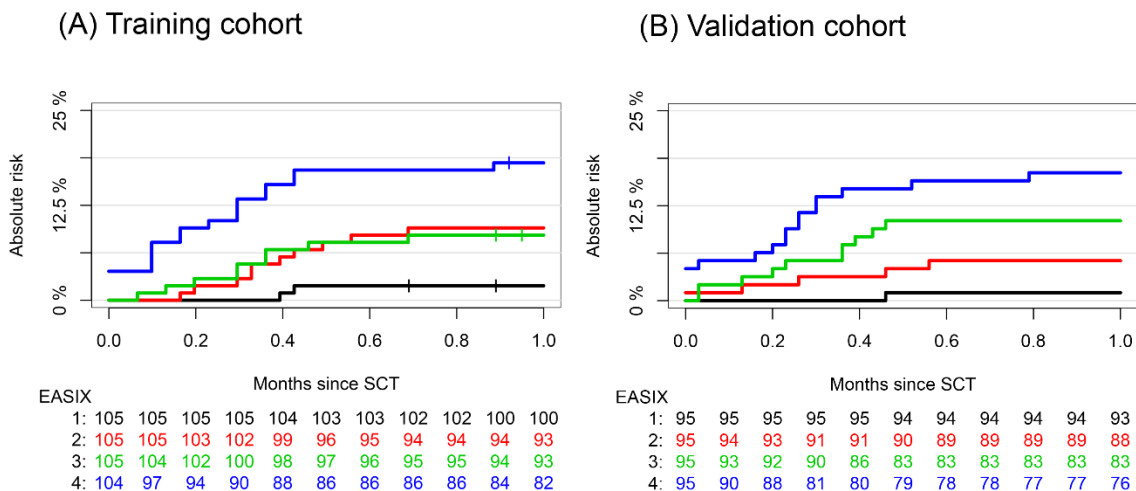


Abbildung 2 Univariabler Effekt von EASIX-d0 auf das Gesamtüberleben (OS) und Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) in Abhängigkeit von EASIX-d0-Quartilen.

Univariabler Effekt von EASIX-d0 auf das OS in (A) der Trainingskohorte und (B) der Validierungskohorte. Univariable Assoziation von EASIX-d0 mit NRM in (C) der Trainingskohorte und (D) der Validierungskohorte. [90] Aus Jiang *et al.* [90]

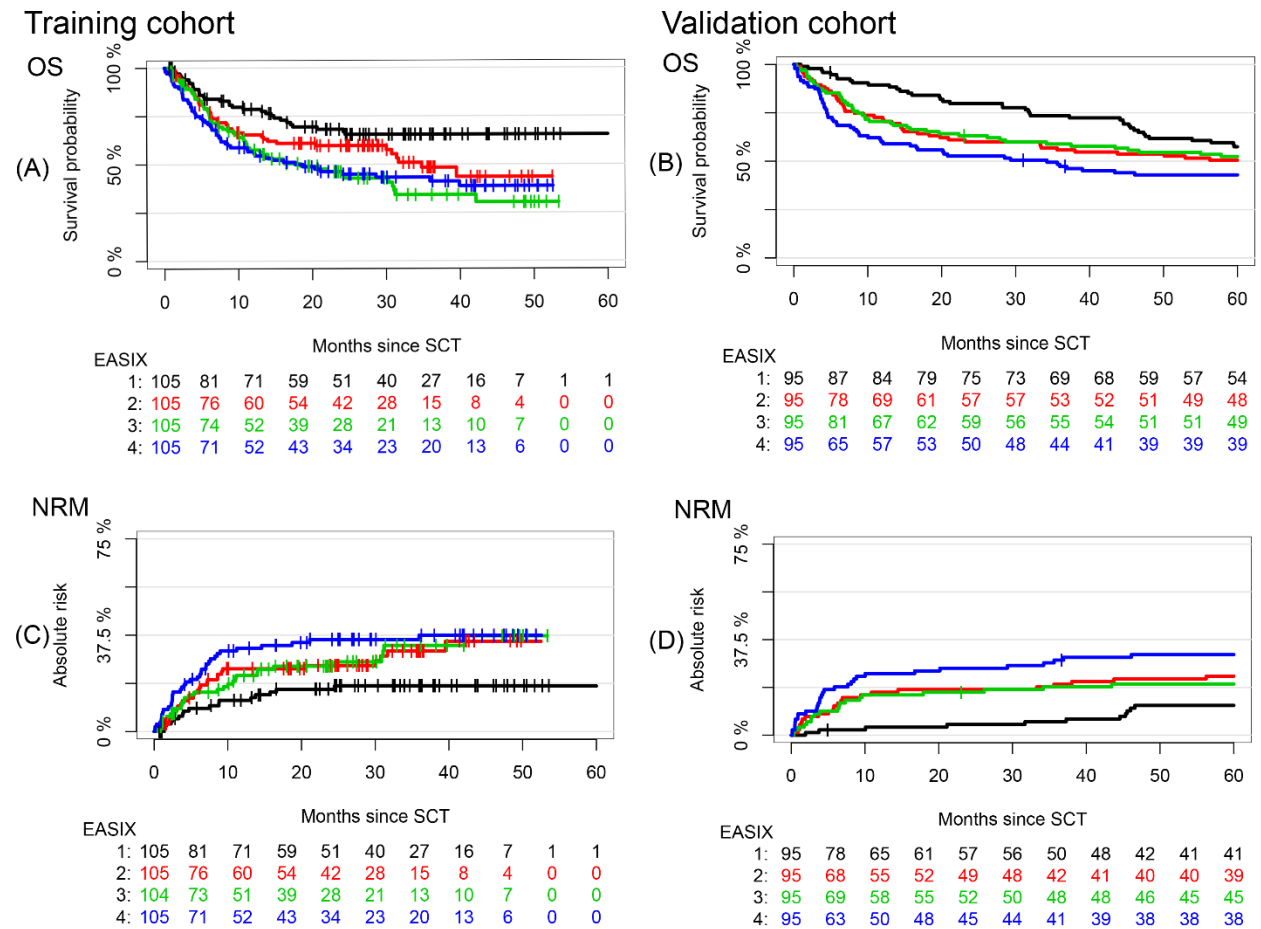


Abbildung 3 Effekt von Pravastatin/UDCA-Prophylaxe (blau) im Vergleich zur Trainings- (grün) und Validierungskohorte (rot).

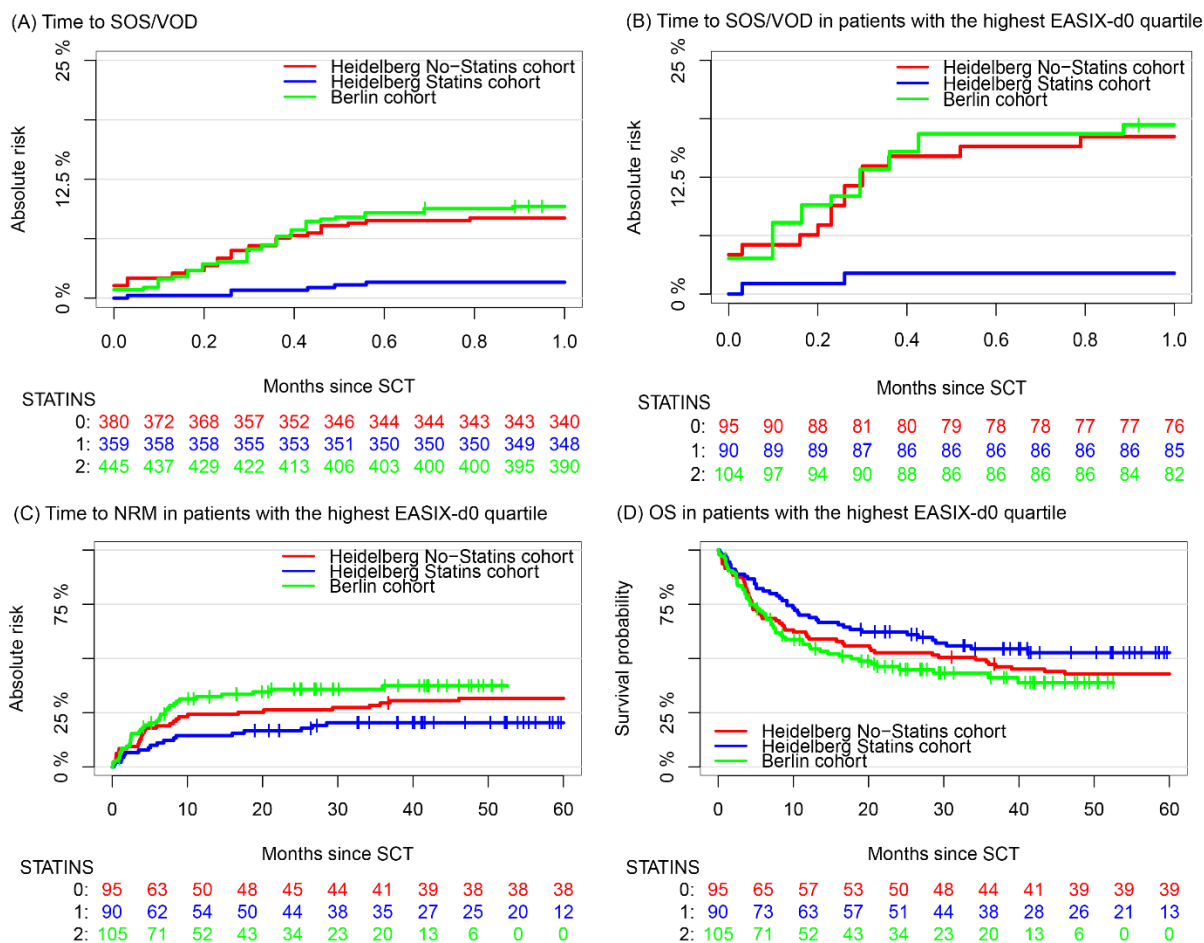
(A) Kumulative SOS/VOD-Inzidenz in den drei Kohorten.

(B) Kumulative SOS/VOD-Inzidenz bei Patienten im höchsten EASIX-d0 Quartil in den drei Kohorten.

(C) Zeit bis Nicht-Rezidiv-Mortalität bei Patienten im höchsten EASIX-d0 Quartil in den drei Kohorten

(D) Gesamtüberleben bei Patienten im höchsten EASIX-d0 Quartil in den drei Kohorten. [90]

Aus Jiang *et al.* [90]



3.2 Anwendungen und weiterführende Fragestellungen

EASIX-d0 ist ein aus Routineparametern bestehender Risikoscore, der in unserer Arbeit in zwei für europäische alloHSZT-Zentren typischen Kohorten signifikant mit dem Auftreten von SOS/VOD, einem niedrigeren OS und einer höheren NRM assoziiert ist [90]. Der VOD Risk Calculator des CIBMTR identifiziere ebenfalls Risikopatienten für SOS/VOD, jedoch nicht bezüglich des OS und der NRM [85]. Obwohl der VOD Risk Calculator anhand der umfassenden Datenbank des CIBMTR entwickelt wurde, konnten wir die prädiktiven Fähigkeiten nicht anhand der hier untersuchten Kohorten bestätigen [90]. Grund dafür könnten die Unterschiede zwischen

europäischen und US-amerikanischen alloHSZT-Kohorten sein, die unter anderem Unterschiede bezüglich des Konditionierungsverfahrens, der Gabe von Antithymozytenglobulin oder Sirolimus umfassen [90]. Interessant wäre eine Untersuchung, ob EASIX-d0 in nordamerikanischen Transplantationszentren ebenfalls Anwendung finden könnte oder ob sich dort der VOD Risk Calculator als geeigneter zeigt.

Patienten, die per EASIX-d0 als Hochrisikopatienten für SOS/VOD identifiziert wurden, können einer engmaschigeren Überwachung unterzogen werden und präventive Maßnahmen erhalten. Aktuell sind noch keine Medikamente zur Prävention von SOS/VOD zugelassen. EASIX-d0 kann in klinischen Studien zur Prävention von SOS/VOD als Stratifizierungswerkzeug angewandt werden, um auf diese Weise die Vergleichbarkeit von Risikogruppen über Studien hinweg zu erzielen. Denkbar wäre der Einsatz von EASIX-d0 beispielsweise zur Identifizierung von Risikopatienten in Studien zu Defibrotide als SOS/VOD-Prophylaxe, da das Medikament bereits überzeugende Hinweise auf einen protektiven Effekt aufweist [72–75].

EASIX-d0 kann in jedem Transplantationszentrum erhoben werden und ermöglicht somit weitere externe Validierungen seiner prädiktiven Fähigkeiten. Insbesondere ist eine Untersuchung der Anwendbarkeit in pädiatrischen Kohorten wünschenswert, da es sich bei den Patienten in unseren Kohorten ausschließlich um Erwachsene handelt. Die Anwendung wird durch den online zugänglichen EASIX-Rechner erleichtert [101]. Wir erhoffen uns, dass das Management von SOS/VOD unter Berücksichtigung bereits bekannter Risikofaktoren durch Hinzuziehung des EASIX-d0 verbessert werden kann.

EASIX scheint ein zuverlässiger Indikator für Endothelaktivierung und -schädigung zu sein. Dieser Risikoscore konnte bereits signifikant mit dem Überleben nach akuter GVHD [86], nach alloHSZT sowie dem Auftreten von TMA assoziiert werden [89]. Da bei einer Reihe von frühen Komplikationen nach HSZT die Pathophysiologie in der Aktivierung und Schädigung des Endothels vermutet wird [11,21], wären Untersuchungen im Hinblick auf ihre Prädiktion durch EASIX von Interesse.

Zusammenfassend stellt EASIX-d0 einen einfach anwendbaren Risikoscore dar, der zuverlässig zur Risikoeinschätzung von alloHSZT-Patienten für das Auftreten von SOS/VOD sowie des OS und der NRM genutzt werden kann. Weiterführende Untersuchungen zu Statinen in Kombination mit UDCA zur Prophylaxe endothelialer Komplikationen wären von Interesse, basierend auf den Hinweisen bezüglich eines protektiven Effekts in unserer Studie.

Literaturverzeichnis

1. Bearman S. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood*. 1. Juni 1995;85(11):3005.
2. Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going? *Bone Marrow Transplant*. Juni 2001;27(11):1113–20.
3. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*. Februar 1984;4(1):116–22.
4. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. Dezember 1987;44(6):778–83.
5. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, Guinan E, Vogelsang G, Krishnan A, Giral S, Revta C, Carreau NA, Iacobelli M, Carreras E, Ruutu T, Barbui T, Antin JH, Niederwieser D. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1. Februar 2010;16(2):157–68.
6. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, Witte T de, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 6. Juli 2009;45:219.
7. Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) — Onkopedia [Internet]. [zitiert 13. April 2019]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monitoring-chimaerismusanalysen-und-bestimmung-der-minimalen-resterkrankung-mrd>
8. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 27. April 2006;354(17):1813–26.
9. European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT, Herausgeber. EBMT Annual Report 2017.
10. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook [Internet]. Springer; 2019. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>

11. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, Herausgeber. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [zitiert 13. April 2019]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-02278-5>
12. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2. Januar 2019;80(1):33–9.
13. Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res.* 15 2016;76(22):6445–51.
14. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA, Ringdén O, Rozman C, Speck B. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood.* 1. Februar 1990;75(3):555–62.
15. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood.* 17. Juli 2014;124(3):344–53.
16. Jethava YS, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, Nagler A, Bacigalupo A. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* November 2017;52(11):1504–11.
17. Weisdorf DJ. Reduced-intensity versus myeloablative allogeneic transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* Dezember 2017;10(4):321–6.
18. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young J-AH, Boeckh MJ, Boeckh MA, Center for International Blood and Marrow Research, National Marrow Donor program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* Oktober 2009;15(10):1143–238.
19. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, Omel JL, Rainey JM, Rebutta P, Rowley SD, Troner MB, Anderson KC. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 2018;36(3):283–99.

20. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, Saran F, Thurston J, Webb D. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol*. Januar 2011;152(1):35–51.
21. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 4. April 2011;46:1495.
22. DeLeve LD, Wang X, Kuhlenkamp JF, Kaplowitz N. Toxicity of azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells and hepatocytes: the role of glutathione and relevance to hepatic venoocclusive disease. *Hepatology*. März 1996;23(3):589–99.
23. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, Baron F, Bazarbachi A, Blaise D, Ciceri F, Corbacioglu S, Dalle J-H, Duarte RF, Fukuda T, Huynh A, Masszi T, Michallet M, Nagler A, NiChonghaile M, Pagluica T, Peters C, Petersen FB, Richardson PG, Ruutu T, Savani BN, Wallhult E, Yakoub-Agha I, Carreras E. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. Juni 2015;50(6):781–9.
24. Eissner G, Multhoff G, Holler E. Influence of bacterial endotoxin on the allogenicity of human endothelial cells. *Bone Marrow Transplant*. 15. Juni 1998;21:1286.
25. Fuste B, Mazzara R, Escolar G, Merino A, Ordinas A, Diaz-Ricart M. Granulocyte colony-stimulating factor increases expression of adhesion receptors on endothelial cells through activation of p38 MAPK. *Haematologica*. 1. Januar 2004;89(5):578.
26. Mercanoglu F, Turkmen A, Kocaman O, Pinarbasi B, Dursun M, Selcukbiricik F, Sever MS. Endothelial dysfunction in renal transplant patients is closely related to serum cyclosporine levels. *Transplant Proc*. 1. Juni 2004;36(5):1357–60.
27. Palomo M, Diaz-Ricart M, Carbo C, Rovira M, Fernandez-Aviles F, Escolar G, Eissner G, Holler E, Carreras E. The Release of Soluble Factors Contributing to Endothelial Activation and Damage after Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Not Limited to the Allogeneic Setting and Involves Several Pathogenic Mechanisms. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1. Mai 2009;15(5):537–46.

28. Cooke KR, Jannin A, Ho V. The Contribution of Endothelial Activation and Injury to End-Organ Toxicity following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1. Januar 2008;14(1):23–32.
29. DeLeve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: Role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology.* Oktober 1996;24(4):830–7.
30. Almog S, Kurnik D, Shimoni A, Loebstein R, Hassoun E, Gopher A, Halkin H, Nagler A. Linearity and Stability of Intravenous Busulfan Pharmacokinetics and the Role of Glutathione in Busulfan Elimination. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1. Januar 2011;17(1):117–23.
31. Carreras E, Grañena A, Rozman C. Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplant. *Blood Rev.* März 1993;7(1):43–51.
32. Richardson PG, Ho VT, Cutler C, Glotzbecker B, Antin JH, Soiffer R. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: novel insights to pathogenesis, current status of treatment, and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* Januar 2013;19(1 Suppl):S88-90.
33. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, Baron F, Bazarbachi A, Blaise D, Ciceri F, Corbacioglu S, Dalle J-H, Dignan F, Fukuda T, Huynh A, Masszi T, Michallet M, Nagler A, NiChonghaile M, Okamoto S, Pagliuca A, Peters C, Petersen FB, Richardson PG, Ruutu T, Savani BN, Wallhult E, Yakoub-Agha I, Duarte RF, Carreras E. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Juli 2016;51(7):906–12.
34. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 17. November 2014;168(4):481–91.
35. Lee JL, Gooley T, Bensinger W, Schiffman K, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after busulfan, melphalan, and thiotepa conditioning therapy: Incidence, risk factors, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* Oktober 1999;5(5):306–15.
36. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant J-P, Tomás J-F, Hagglund H, Bandini G, Esperou H, Russell J, de la Rubia J, Di Girolamo G, Demuynck H, Hartmann O, Clausen J, Ruutu T, Leblond V, Iriando A, Bosi A, Ben-Bassat I, Koza V, Gratwohl A, Apperley JF. Incidence and Outcome of Hepatic Veno-Occlusive Disease After Blood or Marrow

- Transplantation: A Prospective Cohort Study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 15. November 1998;92(10):3599.
37. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc*. Mai 2003;78(5):589–98.
 38. Jacobs P, Miller JL, Uys CJ, Dietrich BE. Fatal veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory acute leukaemia. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 6. Januar 1979;55(1):5–10.
 39. Berk PD, Popper H, Krueger GR, Decter J, Herzig G, Graw RG. Venocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation: possible association with graft-versus-host disease. *Ann Intern Med*. Februar 1979;90(2):158–64.
 40. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 15. Februar 1993;118(4):255–67.
 41. Richardson PG, Triplett BM, Ho VT, Chao N, Dignan FL, Maglio M, Mohty M. Defibrotide sodium for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. Februar 2018;11(2):113–24.
 42. US Food and Drug Administration. „Defitelio (defibrotide sodium).“ (2017). Stand März 2020 [Internet]. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208114lbl.pdf
 43. Fachinformation Defitelio® 80 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Defibrotid) Gentium SpA, Stand März 2020 [Internet]. [zitiert 20. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/defitelio-epar-product-information_en.pdf
 44. Strouse C, Richardson P, Prentice G, Korman S, Hume R, Nejadnik B, Horowitz MM, Saber W. Defibrotide for Treatment of Severe Venocclusive Disease in Pediatrics and Adults: An Exploratory Analysis Using Data from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2016;22(7):1306–12.

45. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Boelens JJ, Damaj G, Iacobelli M, Niederwieser D, Olavarría E, Suarez F, Ruutu T, Verdonck L, Hume R, Nejadnik B, Lai C, Finetto G, Richardson P. Defibrotide for the Treatment of Hepatic Venous Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. Oktober 2016;22(10):1874–82.
46. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, Arai S, Grupp SA, Guinan EC, Martin PL, Steinbach G, Krishnan A, Nemecek ER, Giralt S, Rodriguez T, Duerst R, Doyle J, Antin JH, Smith A, Lehmann L, Champlin R, Gillio A, Bajwa R, D'Agostino RB, Massaro J, Warren D, Miloslavsky M, Hume RL, Iacobelli M, Nejadnik B, Hannah AL, Soiffer RJ. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 31. März 2016;127(13):1656–65.
47. Kernan NA, Grupp S, Smith AR, Arai S, Triplett B, Antin JH, Lehmann L, Shore T, Ho VT, Bunin N, Iacobelli M, Liang W, Hume R, Tappe W, Soiffer R, Richardson P. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol*. 2018;181(6):816–27.
48. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, Kinchla NM, Neuberg D, Waller EK, Antin JH, Soiffer R, Vredenburgh J, Lill M, Woolfrey AE, Bearman SI, Iacobelli M, Fareed J, Guinan EC. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood*. 1. August 1998;92(3):737–44.
49. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, Lehmann L, Miloslavsky M, Hume R, Hannah AL, Nejadnik B, Soiffer RJ. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day +100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. Juli 2017;178(1):112–8.
50. Morris JD, Harris RE, Hashmi R, Sambrano JE, Gruppo RA, Becker AT, Morris CL. Antithrombin-III for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. November 1997;20(10):871–8.
51. Haire WD, Ruby EI, Stephens LC, Reed E, Tarantolo SR, Pavletic ZS, Bierman PJ, Bishop M, Kessinger A, Vose J, Armitage JO. A prospective randomized double-blind trial of antithrombin III concentrate in the treatment of multiple-organ dysfunction syndrome during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 1998;4(3):142–50.

52. Haussmann U, Fischer J, Eber S, Scherer F, Seger R, Gungor T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica*. Juni 2006;91(6):795–800.
53. Peres E, Kintzel P, Dansey R, Baynes R, Abidi M, Klein J, Ibrahim RB, Abella E. Early intervention with antithrombin III therapy to prevent progression of hepatic venoocclusive disease. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. April 2008;19(3):203–7.
54. Schlegel PG, Haber HP, Beck J, Krümpelmann S, Handgretinger R, Bader P, Bierings M, Niethammer D, Klingebiel T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell recipients: successful treatment with continuous infusion of prostaglandin E1 and low-dose heparin. *Ann Hematol*. Januar 1998;76(1):37–41.
55. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, McDonald GB. Treatment of hepatic venoocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood*. 1. März 1997;89(5):1501–6.
56. Schriber J, Milk B, Shaw D, Christiansen N, Baer M, Slack J, Tezcan H, Wetzler M, Herzig G. Tissue plasminogen activator (tPA) as therapy for hepatotoxicity following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Dezember 1999;24(12):1311–4.
57. Yoon J-H, Min W-S, Kim H-J, Kim J-H, Shin S-H, Yahng S-A, Lee S-E, Cho B-S, Eom K-S, Kim Y-J, Lee S, Min C-K, Cho S-G, Kim D-W, Lee J-W, Park C-W. Experiences of t-PA use in moderate-to-severe hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic SCT: is it still reasonable to use t-PA? *Bone Marrow Transplant*. November 2013;48(12):1562–8.
58. Barkholt L, Remberger M, Hassan Z, Fransson K, Omazic B, Svahn B-M, Karlsson H, Brune M, Hassan M, Mattsson J, Ringdén O. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Mai 2008;41(9):785–90.
59. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, Veys P, Potter MN, Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology, British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. November 2013;163(4):444–57.
60. Hopps SA, Borders EB, Hagemann TM. Prophylaxis and treatment recommendations for sinusoidal obstruction syndrome in adult and pediatric patients undergoing hematopoietic

- stem cell transplant: a review of the literature. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. Juni 2016;22(3):496–510.
61. Vaisvilas M, Buseckaite S, Mickeviciute O, Cekauskienė R, Griskevicius L, Peceliunas V. High-dose methylprednisolone for the treatment of sinusoidal obstruction syndrome in adults. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(7):923–5.
 62. Myers KC, Lawrence J, Marsh RA, Davies SM, Jodele S. High-dose methylprednisolone for veno-occlusive disease of the liver in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. März 2013;19(3):500–3.
 63. Al Beihany A, Al Omar H, Sahovic E, Chaudhri N, Al Mohareb F, Al Sharif F, Al Zahrani H, Al Shanqeeti A, Seth P, Zaidi S, Morshed M, Al Anazi K, Mohamed G, Gyger M, Aljurf M. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. *Bone Marrow Transplant*. Februar 2008;41(3):287–91.
 64. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic Review of Controlled Clinical Trials on the Use of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Hepatic Venooclusive Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1. Februar 2007;13(2):206–17.
 65. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, Remes K, Volin L, Mattsson J, Nihtinen A, Hägglund H, Ringdén O, Nordic Group for Blood and Marrow Transplantation. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. Januar 2014;20(1):135–8.
 66. Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park Y-D, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant*. August 2007;40(3):251–9.
 67. Vion A-C, Rautou P-E, Durand F, Boulanger C, Valla D. Interplay of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Bone Marrow Transplantation: Focus on Hepatic Venooclusive Disease. *Semin Thromb Hemost*. 25. August 2015;41(06):629–43.

68. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, Richardson P, Ho VT, Linden E, Revta C, Ebert R, Warren D, Choi S, Koreth J, Armand P, Alyea E, Carter S, Horowitz M, Antin JH, Soiffer R. Sirolimus is associated with veno-occlusive disease of the liver after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 1. Dezember 2008;112(12):4425–31.
69. Soiffer RJ, Dear K, Rabinowe SN, Anderson KC, Freedman AS, Murray C, Tarbell NJ, Mauch P, Nadler LM, Ritz J. Hepatic dysfunction following T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. Dezember 1991;52(6):1014–9.
70. Moscardó F, Urbano-Ispizua A, Sanz GF, Brunet S, Caballero D, Vallejo C, Solano C, Pimentel P, Pérez de Oteyza J, Ferrá C, Díez-Martín JL, Zuazu J, Espigado I, Campilho F, Arbona C, Moraleda JM, Mateos MV, Sierra J, Talam C, Sanz MA. Positive selection for CD34+ reduces the incidence and severity of veno-occlusive disease of the liver after HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol*. Juni 2003;31(6):545–50.
71. Button E. Prophylactic Treatment of Hepatic Veno-occlusive Disease During Stem Cell Transplantation. *Cancer Nurs*. August 2016;39(4):335–6.
72. Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, Newton A, Ozsahin H, Wacker P, Helg C, Chapuis B. Prevention of veno-occlusive disease with defibrotide after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1. Mai 2004;10(5):347–54.
73. Dignan F, Gujral D, Ethell M, Evans S, Treleaven J, Morgan G, Potter M. Prophylactic defibrotide in allogeneic stem cell transplantation: minimal morbidity and zero mortality from veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant*. Juli 2007;40(1):79–82.
74. Park M, Park HJ, Eom H-S, Kwon YJ, Park JA, Lim YJ, Yoon JH, Kong S-Y, Ghim TT, Lee HW, Yun T, Park B-K. Safety and effects of prophylactic defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant*. 28. Januar 2013;18:36–42.
75. Picod A, Bonnin A, Battipaglia G, Giannotti F, Ruggeri A, Brissot E, Malard F, Médiavilla C, Belhocine R, Vekhoff A, Gueye MS, Lapusan S, Adaeva R, Isnard F, Legrand O, Baylatry M-T, Joly A-C, Labopin M, Duléry R, Mohty M. Defibrotide for Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease Prophylaxis in High-Risk Adult Patients: A Single-Center Experience Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(7):1471–5.

76. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, Boelens JJ, Hewitt A, Schrum J, Schulz AS, Müller I, Stein J, Wynn R, Greil J, Sykora K-W, Matthes-Martin S, Führer M, O'Meara A, Toporski J, Sedlacek P, Schlegel PG, Ehlert K, Fasth A, Winiarski J, Arvidson J, Mauz-Körholz C, Ozsahin H, Schrauder A, Bader P, Massaro J, D'Agostino R, Hoyle M, Iacobelli M, Debatin K-M, Peters C, Dini G. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 7. April 2012;379(9823):1301–9.
77. Tanikawa S, Mori S, Ohhashi K, Akiyama H, Sasaki T, Kaku H, Hiruma K, Matsunaga T, Morita T, Sakamaki H. Predictive markers for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a prospective single center study. *Bone Marrow Transplant*. 16. Oktober 2000;26:881.
78. Cutler C, Kim HT, Ayanian S, Bradwin G, Revta C, Aldridge J, Ho V, Alyea E, Koreth J, Armand P, Soiffer R, Ritz J, Richardson PG, Antin JH. Prediction of Venous Occlusive Disease Using Biomarkers of Endothelial Injury. *Biol Blood Marrow Transplant*. August 2010;16(8):1180–5.
79. Akil A, Zhang Q, Mumaw CL, Raiker N, Yu J, Velez de Mendizabal N, Haneline LS, Robertson KA, Skiles J, Diaz-Ricart M, Carreras E, Renbarger J, Hanash S, Bies RR, Paczesny S. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1. Oktober 2015;21(10):1739–45.
80. Abu Zaid M, Wu J, Wu C, Logan BR, Yu J, Cutler C, Antin JH, Paczesny S, Choi SW. Plasma biomarkers of risk for death in a multicenter phase 3 trial with uniform transplant characteristics post-allogeneic HCT. *Blood*. 12 2017;129(2):162–70.
81. Kataoka K, Nannya Y, Iwata H, Seo S, Kumano K, Takahashi T, Nagai R, Kurokawa M. Plasma brain natriuretic peptide is associated with hepatic veno-occlusive disease and early mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. November 2010;45(11):1631–7.
82. Weischendorff S, Kielsen K, Sengeløv H, Jordan K, Nielsen CH, Pedersen AE, Ryder LP, Juul A, Müller KG. Associations between levels of insulin-like growth factor 1 and sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Juni 2017;52(6):863–9.

83. Colecchia A, Marasco G, Ravaioli F, Kleinschmidt K, Masetti R, Prete A, Pession A, Festi D. Usefulness of liver stiffness measurement in predicting hepatic veno-occlusive disease development in patients who undergo HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(3):494–7.
84. Roeker LE, Kim HT, Glotzbecker B, Nageshwar P, Nikiforow S, Koreth J, Armand P, Cutler C, Alyea EP, Antin JH, Richardson PG, Soiffer RJ, Ho VT. Early Clinical Predictors of Hepatic Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome after Myeloablative Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019;25(1):137–44.
85. Strouse C, Zhang Y, Zhang M-J, DiGilio A, Pasquini M, Horowitz MM, Lee S, Ho V, Ramanathan M, Chinratanalab W, Loren A, Burns LJ, Artz A, Villa KF, Saber W. Risk Score for the Development of Venous Occlusive Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):2072–80.
86. Luft T, Benner A, Jodele S, Dandoy CE, Storb R, Gooley T, Sandmaier BM, Becker N, Radujkovic A, Dreger P, Penack O. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol*. September 2017;4(9):e414–23.
87. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, Ferrara J, Soiffer R, Giral S. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. August 2005;11(8):571–5.
88. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lämmle B, Moake JL, Richardson P, Socié G, Zeigler Z, Niederwieser D, Barbui T, European Group for Blood and Marrow Transplantation, European LeukemiaNet. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. Januar 2007;92(1):95–100.
89. Luft T, Benner A, Terzer T, Jodele S, Dandoy CE, Storb R, Kordelas L, Beelen D, Gooley T, Sandmaier BM, Sorrow M, Zeisbrich M, Radujkovic A, Dreger P, Penack O. EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. März 2020;55(3):553–61.

90. Jiang S, Penack O, Terzer T, Schult D, Majer-Lauterbach J, Radujkovic A, Blau IW, Bullinger L, Müller-Tidow C, Dreger P, Luft T. Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel. *Haematologica*. 23. Januar 2020;
91. VOD Risk Calculator [Internet]. [zitiert 28. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Statistical/Tools/Pages/VOD.aspx>
92. Hazard Ratio - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie [Internet]. 2014 [zitiert 6. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/hazard-ratio-16216>
93. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arzteblatt Int*. März 2011;108(10):163–9.
94. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol*. Juni 2013;66(6):648–53.
95. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 9. Februar 2016;133(6):601–9.
96. Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 3. Juni 1988;240(4857):1285.
97. Zweig M, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. April 1993;39(4):561–77.
98. Gaus W, Muche R. *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe* [Internet]. Schattauer; 2017. Verfügbar unter: <https://books.google.de/books?id=6fxNDwAAQBAJ>
99. Hilgers R-D, Heussen N, Stanzel S. AUC. In: Gressner AM, Arndt T, Herausgeber. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. S. 230–230. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_326
100. Rufibach K. Use of Brier score to assess binary predictions. *J Clin Epidemiol*. 1. August 2010;63(8):938–9.

101. EASIX calculator [Internet]. [zitiert 13. Mai 2020]. Verfügbar unter:
<http://biostatistics.dkfz.de/EASIX/>

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sihe Jiang, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „EASIX und das sinusoidale Obstruktionssyndrom nach allogener Stammzelltransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Ich, Sihe Jiang, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation:

Autoren: *Sihe Jiang, *Olaf Penack, Tobias Terzer, David Schult, Joshua Majer-Lauterbach, Aleksandar Radujkovic, Igor W. Blau, Lars Bullinger, Carsten Müller-Tidow, Peter Dreger, Thomas Luft

**Die Erstautorenschaft wird von diesen beiden Autoren geteilt*

Titel: Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel

Zeitschrift: Haematologica

Erscheinungsjahr: 2020

Beitrag im Einzelnen:

Die Erstautorenschaft wird zwischen meinem betreuenden Doktorvater Prof. Olaf Penack und mir geteilt. Ich stehe mit meinem Namen an erster Stelle in der Autorenliste.

Die Fragestellung wurde von Prof. Penack und Prof. Thomas Luft (Letztautor) entwickelt. Daraufhin habe ich die Datenerhebung der Berliner Kohorte (n = 446, Trainingskohorte) durchgeführt.

Zunächst habe ich in Absprache mit Prof. Penack die zu erhebenden Parameter festgelegt. Die Erhebung der Patientendaten erfolgte durch Erfassung aller Patienten, die sich im Zeitraum von 01/2013-12/2015 in Behandlung auf Station 50 der Charité – Campus Virchow Klinikum befanden und eine allogene Stammzelltransplantation erhielten. Die Daten habe ich den Arztbriefen, sowie den klinischen Softwares SAP und COPRA entnommen. Die gesammelten Daten habe ich in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Basierend auf den erhobenen Daten habe ich zusätzlich für jeden Patienten den VOD Risk Score (CIBMTR Score) errechnet und miterfasst. Dieser Datensatz wurde dem Biostatistiker Tobias Terzer zugeschickt.

In etwa zeitgleich wurde der Heidelberger Datensatz unter Koordinierung von Prof. Luft erhoben. Beide Datensätze (aus Berlin und Heidelberg) wurden von Herrn Terzer hinsichtlich unserer Fragestellungen statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse und Abbildungen wurden von Herrn Terzer erarbeitet.

Nach Erhalt der statistischen Auswertungen und Feststellung von statistisch signifikanten Ergebnissen zwischen dem EASIX-d0-Wert und der Entwicklung von SOS/VOD, dem

Gesamtüberleben und der Nicht-Rezidiv-Mortalität entschieden die Autoren, diese Ergebnisse im Rahmen eines Fachartikels zu publizieren. Prof. Penack bot mir an, den Fachartikel in geteilter Erstautorenschaft anzufertigen. Entsprechend der Anteile ist die Erstautorenschaft in Berlin und die Letztautorenschaft in Heidelberg. Prof. Penack und ich haben gemeinsam am Manuskript gearbeitet. Der erste Entwurf wurde von mir verfasst.

Basierend auf den statistischen Auswertungen habe ich für das Paper die Einleitung geschrieben, Teile der Methodik (*„Study population“*, *„Definitions“*, *„SOS/VOD CIBMTR risk score“* und *„EASIX Score“*) beschrieben, Ergebnisse geschildert und die Diskussion verfasst. Die Tabelle 1 (*„Baseline characteristics of the three patient cohorts (...)“*) habe ich basierend auf unserem Berliner und dem Heidelberger Datensatz erstellt. Herr Terzer hat die statistischen Methoden im Methodikabschnitt beschrieben. Abschließend habe ich den Abstract geschrieben.

Prof. Penack und Prof. Luft haben einige Male den von mir verfassten Text überarbeitet oder mit Anmerkungen versehen, welche ich im Manuskript umgesetzt habe. Nach Einigung auf die finale Version habe ich den Fachartikel zunächst beim Fachjournal „Blood“ eingereicht. Dort wurde er nicht zur Publikation angenommen, sodass ich den Artikel bei „Haematologica“ eingereicht habe. Für beide Einreichversuche habe ich die von Herrn Terzer erstellten Abbildungen formatiert. Bei Haematologica wurde der Artikel am 22.01.2020 zur Publikation angenommen und am 23.01.2020 zunächst online veröffentlicht.

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"HEMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 73 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	BLOOD	161,827	16.562	0.240720
2	CIRCULATION RESEARCH	52,988	15.862	0.072290
3	Lancet Haematology	1,934	11.990	0.010520
4	LEUKEMIA	24,555	9.944	0.054750
5	Journal of Hematology & Oncology	5,366	8.731	0.013620
6	Blood Cancer Journal	2,247	7.895	0.009060
7	HAEMATOLOGICA	16,255	7.570	0.037660
8	ARTERIOSCLEROSIS THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY	33,223	6.618	0.036000
9	AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY	10,375	6.137	0.022930
10	BLOOD REVIEWS	2,889	6.125	0.005980
11	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	19,766	6.040	0.028050
12	STEM CELLS	21,467	5.614	0.030220
13	BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY	23,963	5.206	0.037720
14	CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY HEMATOLOGY	7,401	5.012	0.012890
15	THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS	16,590	4.733	0.022810
16	BONE MARROW TRANSPLANTATION	12,031	4.674	0.020710
17	JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS	18,886	4.662	0.028230
18	CYTOTHERAPY	5,969	4.297	0.009690
19	JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY	16,921	4.012	0.019570
20	SEMINARS IN HEMATOLOGY	2,157	3.738	0.003950
21	TRANSFUSION MEDICINE REVIEWS	1,434	3.610	0.002890

22	BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION	10,501	3.599	0.023950
23	HAEMOPHILIA	6,425	3.590	0.007870
24	HEMATOLOGICAL ONCOLOGY	1,224	3.439	0.003850
25	SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS	4,138	3.401	0.006280
26	Blood Transfusion	1,881	3.352	0.003950
27	THROMBOSIS RESEARCH	10,982	3.266	0.018150
28	STEM CELLS AND DEVELOPMENT	7,899	3.147	0.013510
29	TRANSFUSION	13,219	3.111	0.022310
30	PLATELETS	2,710	3.106	0.005020
31	Therapeutic Advances in Hematology	554	3.105	0.001810
32	JOURNAL OF CLINICAL APHERESIS	1,249	3.088	0.001940
33	SHOCK	7,638	3.083	0.012070
34	TRANSFUSION MEDICINE AND HEMOTHERAPY	1,196	3.000	0.002370
35	JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS	2,789	2.941	0.005860
36	HEMATOLOGY-ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA	2,313	2.878	0.005070
37	CURRENT OPINION IN HEMATOLOGY	2,778	2.864	0.005600
38	ANNALS OF HEMATOLOGY	5,467	2.850	0.011140
39	MICROCIRCULATION	2,553	2.679	0.003530
40	LEUKEMIA & LYMPHOMA	8,187	2.674	0.016270
41	Expert Review of Hematology	1,311	2.505	0.003690
42	Hematology-American Society of Hematology Education Program	2,944	2.497	0.007260
43	PEDIATRIC BLOOD & CANCER	10,879	2.486	0.024130
44	EXPERIMENTAL HEMATOLOGY	5,176	2.462	0.006120

45	Current Hematologic Malignancy Reports	723	2.397	0.002570
46	VOX SANGUINIS	3,410	2.364	0.005370
47	BLOOD PURIFICATION	2,033	2.363	0.003100
48	BLOOD CELLS MOLECULES AND DISEASES	3,164	2.305	0.004060
49	Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia	2,213	2.274	0.006290
50	INTERNATIONAL JOURNAL OF HEMATOLOGY	3,887	2.251	0.006290
51	EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY	4,482	2.217	0.006890
52	International Journal of Laboratory Hematology	1,631	2.073	0.003360
53	LEUKEMIA RESEARCH	5,929	2.066	0.007660
54	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL HAEMATOLOGY	1,177	1.988	0.001850
55	TRANSFUSION MEDICINE	1,332	1.900	0.002000
56	CLINICAL AND APPLIED THROMBOSIS-HEMOSTASIS	1,760	1.846	0.002770
57	CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION	2,232	1.642	0.002290
58	Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases	746	1.586	0.001710
59	TRANSFUSION AND APHERESIS SCIENCE	1,821	1.412	0.003300
60	Hematology	1,161	1.318	0.001470
61	ACTA HAEMATOLOGICA	1,633	1.313	0.001610
62	BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS	2,591	1.120	0.003120
63	THERAPEUTIC APHERESIS AND DIALYSIS	1,501	1.077	0.002330
64	PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY	1,190	1.041	0.001660
65	TRANSFUSION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE	516	1.029	0.000540

66	Hamostaseologie	534	1.000	0.000900
67	JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY ONCOLOGY	3,658	0.947	0.005040
68	BIORHEOLOGY	1,537	0.933	0.000540
69	Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion	551	0.869	0.000970
70	Turkish Journal of Hematology	349	0.779	0.000620
71	HEMOGLOBIN	953	0.598	0.001050
72	Journal of Hematopathology	99	0.410	0.000210
73	GEMATOLOGIYA I TRANSFUZIOLOGIYA	27	0.050	0.000010

Copyright © 2019 Clarivate Analytics



Ferrata Storti Foundation

Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel

Sihe Jiang,^{1*} Olaf Penack,^{1*} Tobias Terzer,² David Schult,³ Joshua Majer-Lauterbach,³ Aleksandar Radujkovic,³ Igor W. Blau,¹ Lars Bullinger,¹ Carsten Müller-Tidow,³ Peter Dreger³ and Thomas Luft³

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Clinic, Hematology, Oncology and Tumorimmunology, Berlin; ²Biostatistics, German Cancer Research Centre, Heidelberg and ³Medicine V, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

*SJ and OP contributed equally as co-first authors.

Haematologica 2021
Volume 106(2):446-453

ABSTRACT

No biomarker panel has been established for prediction of sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD), a major complication of allogeneic stem cell transplantation (alloSCT). We compared the potential of the Endothelial Activation and Stress Index (EASIX), based on lactate dehydrogenase, creatinine, and thrombocytes, with that of the SOS/VOD clinical risk score of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) to predict SOS/VOD in two independent cohorts. In a third cohort, we studied the impact of endothelium-active prophylaxis with pravastatin and ursodeoxycholic acid (UDA) on SOS/VOD risk. The cumulative incidence of SOS/VOD within 28 days after alloSCT in the training cohort (Berlin, 2013-2015, n=446) and in the validation cohort (Heidelberg, 2002-2009, n=380) was 9.6% and 8.4%, respectively. In both cohorts, EASIX assessed at the day of alloSCT (EASIX-d0) was significantly associated with SOS/VOD incidence ($P<0.0001$), overall survival (OS), and non-relapse mortality (NRM). In contrast, the CIBMTR score showed no statistically significant association with SOS/VOD incidence, and did not predict OS and NRM. In patients receiving pravastatin/UDA, the cumulative incidence of SOS/VOD was significantly lower at 1.7% (Heidelberg, 2010-2015, n=359, $P<0.0001$) than in the two cohorts not receiving pravastatin/UDA. The protective effect was most pronounced in patients with high EASIX-d0. The cumulative SOS/VOD incidence in the highest EASIX-d0 quartiles were 18.1% and 16.8% in both cohorts without endothelial prophylaxis as compared to 2.2% in patients with pravastatin/UDA prophylaxis ($P<0.0001$). EASIX-d0 is the first validated biomarker for defining a subpopulation of alloSCT recipients at high risk for SOS/VOD. Statin/UDA endothelial prophylaxis could constitute a prophylactic measure for patients at increased SOS/VOD risk.

Correspondence:

OLAF PENACK
olaf.penack@charite.de

Received: September 26, 2019.

Accepted: January 22, 2020.

Pre-published: January 23, 2020.

<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.238790>

©2021 Ferrata Storti Foundation

Material published in *Haematologica* is covered by copyright. All rights are reserved to the Ferrata Storti Foundation. Use of published material is allowed under the following terms and conditions:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>. Copies of published material are allowed for personal or internal use. Sharing published material for non-commercial purposes is subject to the following conditions:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>, sect. 3. Reproducing and sharing published material for commercial purposes is not allowed without permission in writing from the publisher.



Introduction

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS), also known as veno-occlusive disease (VOD), is a potentially fatal complication after allogeneic stem cell transplantation (alloSCT).¹⁻³ Clinical management of SOS/VOD remains challenging, since there are no standardized predictive tools⁴ and diagnostic criteria are not uniform.^{2,4-6} The reported incidences of SOS/VOD after alloSCT range from 5.3% to 13.7% and vary depending on conditioning regimens, type of transplant, diagnostic criteria, patient characteristics, and other factors.⁷⁻⁹

The pathophysiology of SOS/VOD is characterized by endothelial injury caused by the conditioning regimen as well as pre-transplant damage.^{1,2,10,11} The resulting post-sinusoidal portal hypertension leads to the clinical syndrome of SOS/VOD.^{2,5,6,11} In severe SOS/VOD, which is strongly associated with multi-organ failure, mortality remains high.^{2,8,11} Early detection or prediction of SOS/VOD could allow identification of patients who could benefit from prophylactic meas-

ures,³ and preliminary data show that pre-emptive treatment with defibrotide might be effective,¹² making tools to predict SOS/VOD highly desirable.

Recently, a SOS/VOD clinical risk score (age, Karnofsky status, sirolimus use, hepatitis B/C status, conditioning regimen, disease type) has been published by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR).¹³ However, this score has not yet been validated outside of the CIBMTR database. In addition, it has been suggested that serum biomarkers, including microparticles and plasminogen activator inhibitor (PAI)-1, may be useful to predict SOS/VOD,¹⁴⁻¹⁸ but validation and clinical implementation of these non-routine biomarkers will be difficult due to the lack of standardization.

We had previously developed a standard biomarker panel to assess endothelial dysfunction and activation: the Endothelial Activation and Stress Index (EASIX). EASIX is based on the simple formula "lactate dehydrogenase (LDH) (U/L) * creatinine (mg/dL) / thrombocytes (10⁹ cells per L)" and thus calculated using three of the diagnostic parameters of thrombotic microangiopathy (TMA),¹⁹ which is another endothelial complication after alloSCT.²⁰ EASIX has also been shown to predict mortality of patients with acute graft-versus-host disease (GvHD).¹⁹

With this background, the aim of the current study was to test the SOS/VOD predictive capacity of EASIX compared with that of the CIBMTR score in two independent cohorts.

Methods

Study population

For this retrospective cohort analysis, a training cohort and a validation cohort comprising consecutive adult patients who had undergone alloSCT at two independent institutions were investigated. Patients from the training cohort received alloSCT at the Charité - Campus Virchow Clinic, Berlin, between January 2013 and December 2015. The validation cohort consisted of patients who were allografted at the University of Heidelberg between September 2001 and December 2009. Patients undergoing alloSCT in Heidelberg after January 2010 received pravastatin and ursodeoxycholic acid (UDA) as prophylaxis of endothelial complications after alloSCT. To reduce confounding influences, the validation cohort was restricted to the time period before the introduction of pravastatin and UDA. The study was performed according to the Declaration of Helsinki, with written informed consent obtained by all eligible patients. The study has been approved by the institutional review board of both institutions.

Definitions

SOS/VOD was defined according to the 2016 European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) criteria for SOS/VOD diagnosis in adults.⁴ The disease score we applied for the patients classifies the disease stage of the main diseases: acute leukemia, myelodysplastic syndrome, chronic myeloid leukemia, and non-Hodgkin lymphoma/multiple myeloma. The disease stages are assigned according to the remission status at transplant or the phases of chronic myeloid leukemia. The stages include 'early disease stage' (0), 'intermediate disease stage' (1), and 'late stage disease' (2).²¹

CIBMTR sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease risk score

The SOS/VOD CIBMTR risk score has been established to

assess the risk of developing SOS/VOD after alloSCT.¹³ It incorporates age, hepatitis B/C serology, Karnofsky performance status, use of sirolimus prophylaxis, disease, disease status at the time of transplant, and conditioning regimen. It was developed using the CIBMTR database.¹³ We used the 'VOD Risk Calculator'²² and recorded the probability of SOS/VOD development for each patient in the two independent cohorts when possible.

EASIX score

The EASIX score was calculated using the formula: "LDH (U/L) * creatinine (mg/dL) / thrombocytes (10⁹ cells per L)" as described previously, assessed at the day of alloSCT (EASIX-d0).¹⁹

Statistical analysis

The primary objective was prediction of SOS/VOD occurrence. Primary analysis was performed for the binary endpoint "cumulative incidence of SOS/VOD within 28 days after alloSCT" and the time-to-event endpoint "time to VOD (TTV)" which is defined as time from alloSCT to diagnosis of SOS/VOD. Secondary objectives were the prediction of overall survival (OS) and time to non-relapse mortality (NRM) measured from the day of alloSCT. TTV and NRM were analyzed using competing event models. The competing event for TTV is "non-SOS/VOD-mortality" defined as time from alloSCT to death without prior SOS/VOD, whereas the competing event for NRM is "time to relapse" defined as time from alloSCT to relapse of disease. Further details on statistical analyses are provided in the *Online Supplementary Appendix*.

Results

Patients' characteristics

The training cohort and the validation cohort consisted of 446 and 380 patients, respectively. The baseline characteristics are presented in Table 1. The patient cohorts were similar with regards to age, sex, conditioning regimen, and SOS/VOD incidence. However, there were significant differences in the categories donor type (more matched unrelated donors in the training cohort), underlying disease (most frequent disease: acute myeloid leukemia, 51% and 27% in the training and validation cohort, respectively), stem cell source (bone marrow used more frequently in the validation cohort), and use of anti-thymocyte globulin (ATG) (more commonly used in the training cohort).

EASIX-d0 and sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease risk

SOS/VOD was diagnosed in 43 patients (9.6%, median onset day [d] +9) in the training cohort and in 32 patients (8.4%, median onset d +7) in the validation cohort. In the training cohort, median EASIX-d0 in patients who later went on to develop SOS/VOD was significantly higher than in patients who did not develop SOS/VOD (40.26; interquartile range [IQR] 14.72-80.38 vs. 16.06; IQR 6.00-36.54, $P < 0.0001$) (Figure 1A). These findings were confirmed in the validation cohort, where median EASIX-d0 in patients who subsequently developed SOS/VOD was also significantly higher than in patients who did not develop SOS/VOD (8.64; IQR 3.38-15.40 vs. 2.28; IQR 0.92-7.48, $P < 0.0001$) (Figure 1B).

Increasing EASIX-d0 was significantly associated with SOS/VOD incidence in the training cohort in both univariable (OR per log₂ increase 1.39, 95%CI:1.18-1.66, $P = 0.0001$) and multivariable analysis with the CIBMTR score as confounder (incorporating information on 6 clinical variables)

Table 1. Baseline characteristics of the three patient cohorts: Berlin (training), Heidelberg no statins/ursodeoxycholic acid (UDA) (validation), and Heidelberg with statins/UDA.

	Berlin cohort (training cohort) (n=446)	Heidelberg no statins/ UDA cohort (validation cohort) (n=380)	Heidelberg with statins/ UDA cohort (n=359)	P Berlin vs. Heidelberg no statins/UDA	P Berlin vs. Heidelberg with statins/UDA	P Heidelberg no statins/UDA vs. Heidelberg with statins/UDA
Date of alloSCT	01/2013 – 12/2015	09/2001 – 01/2010	01/2010 – 12/2015			
Age at transplant in years - median (range)	54 (18-75)	50 (17-70)	56 (19-75)			
Recipient sex (n, %)				0.67	0.942	0.764
Female	172 (39)	153 (40)	140 (39)			
Male	274 (61)	227 (60)	219 (61)			
Donor sex (n, %)				0.877	0.437	0.584
Female	124 (28)	121 (32)	122 (34)			
Male	274 (61)	259 (68)	237 (66)			
NA	48 (11)					
Donor (n, %)				<0.001	0.034	<0.001
Matched related donor	88 (20)	141 (37)	94 (26)			
Matched unrelated donor	263 (59)	140 (37)	196 (55)			
Mismatched related donor	6 (1)	14 (4)	11 (3)			
Mismatched unrelated donor	89 (20)	85 (22)	58 (16)			
Disease (n, %)				<0.001	<0.001	<0.001
AML	229 (51)	101 (27)	126 (35)			
MDS/MPN	82 (18)	53 (14)	69 (19)			
ALL	35 (8)	39 (10)	20 (6)			
Lymphoma	41 (9)	96 (25)	100 (28)			
MM	39 (9)	75 (20)	36 (10)			
Other	20 (4)	16 (4)	8 (2)			
Disease score (n, %)				0.012	<0.001	<0.001
0	142 (32)	131 (34)	122 (34)			
1	47 (11)	65 (17)	122 (34)			
2	248 (56)	184 (48)	115 (32)			
NA	9 (2)					
Stem-cell source (n, %)				<0.001	<0.001	0.566
Peripheral blood	443 (99)	351 (92)	336 (94)			
Bone marrow	2 (1)	29 (8)	23 (6)			
NA	1 (0)					
Conditioning (n, %)				0.999	0.055	0.069
RIC	341 (76)	291 (77)	294 (82)			
MAC	105 (24)	89 (23)	64 (18)			
Use of ATG (n, %)				<0.001	<0.001	<0.001
Yes	399 (89)	193 (51)	259 (72)			
No	47 (11)	187 (49)	100 (28)			
SOSVOD development (EBMT criteria) (n, %)				0.472	<0.001	<0.001
SOSVOD	43 (10)	32 (8)	6 (2)			
No SOSVOD	401 (90)	348 (92)	353 (98)			
Onset of SOSVOD (median, range)	d+9 (d+3 to d+30)	d+8 (d0 to d+24)	d+10 (d+1 to d+17)			
Median CIBMTR score (range, IQR)						
SOSVOD	n=32, rest of data NA: 1.51 (0.56-4.48; 0.82-2.37)	n=29, rest of data NA: 1.9 (0.3-8.7; 1.4-3.1)	n=5, rest of data NA: 1.7 (0.7-3.7; 1.0-2.7)			
No SOSVOD	n=338, rest of data NA: 1.01 (0.32-9.72; 0.76-1.80)	n=333, rest of data NA: 1.2 (0.4-20.6; 0.9-2.1)	n=347, rest of data NA: 1.0 (0.3-9.1; 0.8-1.7)			
Median EASIX-d0 (range, IQR)						
SOSVOD	n=41, rest of data NA: 40.26; (5.23-865.06; 14.72-80.38)	n=32, rest of data NA: 8.6 (0.2-41.0; 3.4-15.4)	n=6 rest of data NA: 7.4 (4.0-17.1; 5.8-14.8)			
No SOSVOD	n=376, rest of data NA: 16.06 (0.38-575; 6.00-36.54)	n=348, rest of data NA: 2.3 (0.2-99.2; 0.9-7.5)	n=353, rest of data NA: 7.5 (0.2-195.8; 2.1-14.9)			

SOSVOD: sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease; UDA: ursodeoxycholic acid; alloSCT allogeneic stem cell transplantation; NA: not available; AML: acute myeloid leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome; ALL: acute lymphocytic leukemia; CLL: chronic lymphocytic leukemia; MPN: myeloproliferative neoplasms; CML: chronic myeloid leukemia; MM: multiple myeloma; RIC: reduced intensity conditioning; MAC: myeloablative conditioning; ATG: anti-thymocyte globulin; KPS: Karnofsky Performance Score; IQR: interquartile range; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; EBMT European Group for Blood and Marrow Transplantation; EASIX-d0: EASIX assessed at the day of alloSCT; n: number; d: day.

(OR per log₂ increase 1.31, 95%CI:1.08-1.59, P=0.0067) (Figure 2A). Similarly, EASIX-d0 was strongly associated with the incidence of SOS/VOD in the validation cohort (univariable analysis: OR per log₂ increase 1.50, 95%CI: 1.22-1.88, P=0.0002; multivariable analysis: OR per log₂ increase 1.57, 95%CI: 1.26-2.01, P=0.0001) (Figure 2B).

Based on these data, we have created the EASIX-d0 SOS/VOD calculator for free public use (<http://biostatistics.dlfz.de/EASIX/>).

Association of EASIX-d0 with overall survival and non-relapse mortality

In the training cohort, EASIX-d0 was significantly associated with OS and NRM in univariable analysis (OS: HR per log₂ increase 1.20, 95%CI: 1.12-1.29, P<0.0001; NRM: cause-specific hazard ratio [CSHR] per log₂ increase 1.25, 95%CI: 1.14-1.38, P<0.0001) (Figure 3A and C). Likewise, EASIX-d0 was significantly associated with OS and NRM in the validation cohort in univariable analysis (OS: HR

per log₂ increase 1.10, 95%CI: 1.02-1.18, P=0.0124; NRM: CSHR per log₂ increase 1.18, 95%CI: 1.06-1.32, P=0.0024) (Figure 3B and D).

Association of the CIBMTR clinical risk score with sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease incidence, overall survival and non-relapse mortality

In the training cohort, a non-significant trend towards a higher median CIBMTR score was observed in patients who subsequently developed SOS/VOD as compared to patients who did not develop SOS/VOD (1.51; IQR 0.82-2.37 vs. 1.01; IQR 0.76-1.80, P=0.069). In the validation cohort, the median CIBMTR score in patients with SOS/VOD was significantly higher than that in patients without SOS/VOD (1.92; IQR 1.44-3.09 vs. 1.20; IQR 0.89-2.15, P=0.00053). On time-to-event analysis, however, the association of the CIBMTR score with SOS/VOD incidence was not statistically significant in the training

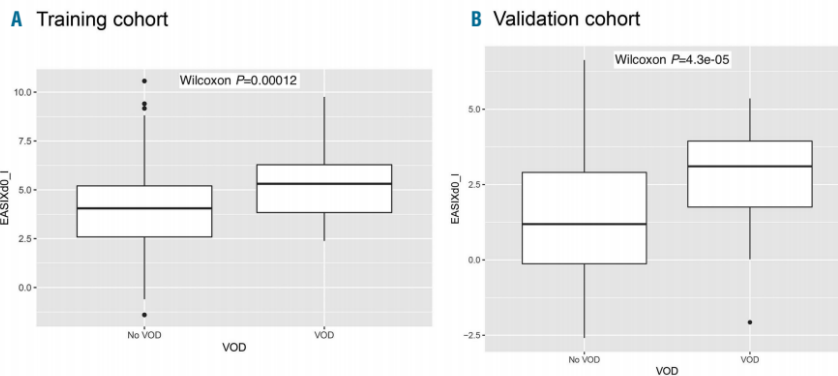


Figure 1. Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) assessed at the day of alloSCT (EASIX-d0) in patients without sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) versus EASIX-d0 in patients with SOS/VOD. Box plot of EASIX-d0 in patients without SOS/VOD (No VOD) versus EASIX-d0 in patients with SOS/VOD (VOD) in (A) the training and (B) the validation cohort.

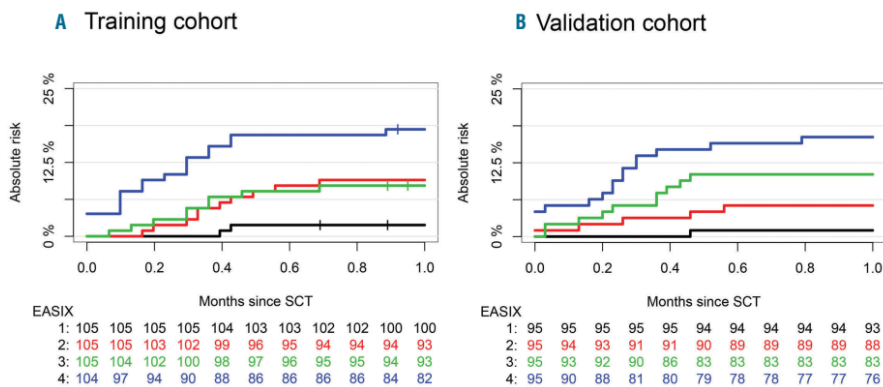


Figure 2. Time to sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) depending on Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) assessed at the day of alloSCT (EASIX-d0) quartiles. (A) Training and (B) validation cohort. SCT: stem cell transplantation.

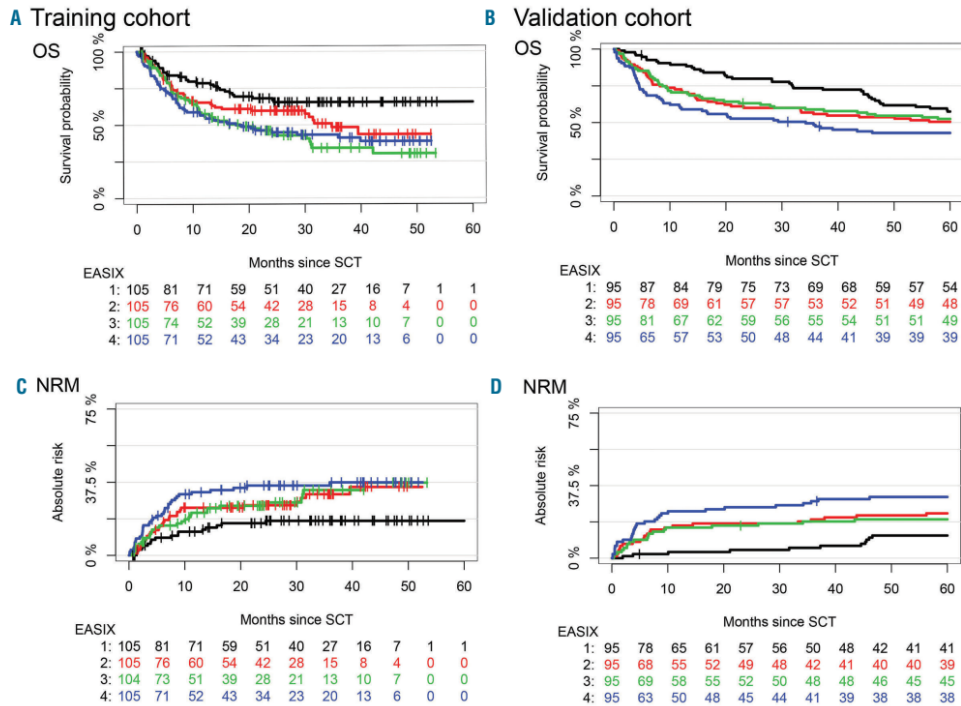


Figure 3. Univariable effect of Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) assessed at the day of alloSCT (EASIX-d0) on overall survival (OS) and non-relapse mortality (NRM). Univariable effect of EASIX-d0 on OS in (A) the training cohort and (B) the validation cohort. Univariable association of EASIX-d0 with NRM in (C) the training cohort and (D) the validation cohort.

cohort (univariable analysis: OR per \log_2 increase 1.19, 95%CI: 0.87-1.54, $P=0.2288$) (Figure 4A) nor in the validation cohort (univariable analysis: OR per \log_2 increase 1.07, 95%CI: 0.92-1.20, $P=0.308$) (Figure 4B).

Brier score based on observed SOS/VOD incidence in the training cohort (null model) is 0.0774 in the validation cohort. Inclusion of EASIX-d0 leads to a reduction in the quadratic prediction error (0.0735) of approximately 5%. In contrast, Brier score of the CIBMTR score model (0.0771) is similar to the Brier score of the null model.

In both cohorts, the CIBMTR score was not predictive of OS or NRM (univariable analysis, training cohort, OS: HR per \log_2 increase 1.08, 95%CI: 0.95-1.22, $P=0.2264$; NRM: CSHR per \log_2 increase 1.15, 95%CI: 1.00-1.33, $P=0.0565$; validation cohort, OS: HR per \log_2 increase 1.03, 95%CI: 0.97-1.09, $P=0.4126$; NRM: CSHR per \log_2 increase 0.95, 95%CI: 0.84-1.08, $P=0.4648$).

Effect of pravastatin/ursodeoxycholic acid on sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease incidence

Patients undergoing alloSCT in Heidelberg after January 2010 received pravastatin and UDA as routine prophylaxis of endothelial complications after alloSCT. In this cohort of 359 consecutive patients transplanted in Heidelberg between January 2010 and December 2015, the SOS/VOD incidence was significantly lower than in the training and

validation cohorts treated without endothelial prophylaxis (1.7%, vs. 9.6% and 8.4%, $P<0.0001$) (Figure 5A). Next, we focused on the effect of pravastatin/UDA prophylaxis on SOS/VOD incidence, NRM and OS in a population at increased risk for SOS/VOD, defined by the highest EASIX-d0 quartile in each of the three cohorts. The patient cohort at increased risk that received pravastatin/UDA showed a significantly lower SOS/VOD incidence (Figure 5B), lower NRM (Figure 5C), and higher OS (Figure 5D) compared to the high-risk patient populations in the training and validation cohorts.

Discussion

In this retrospective cohort analysis, EASIX-d0 was found to be an independent predictor of SOS/VOD risk, OS and NRM in adult patients receiving alloSCT. EASIX-d0 constitutes the first validated biomarker for defining a subpopulation of alloSCT recipients at high risk for SOS/VOD. It consists of routine laboratory parameters enabling easy implementation in any transplant center. EASIX-d0 seems to be a readily available tool for stratifying patients into high- and low-risk populations, which could be useful to improve clinical management of SOS/VOD, and for identifying patient subsets for clinical trials on SOS/VOD prophylaxis. Outside of clinical stud-

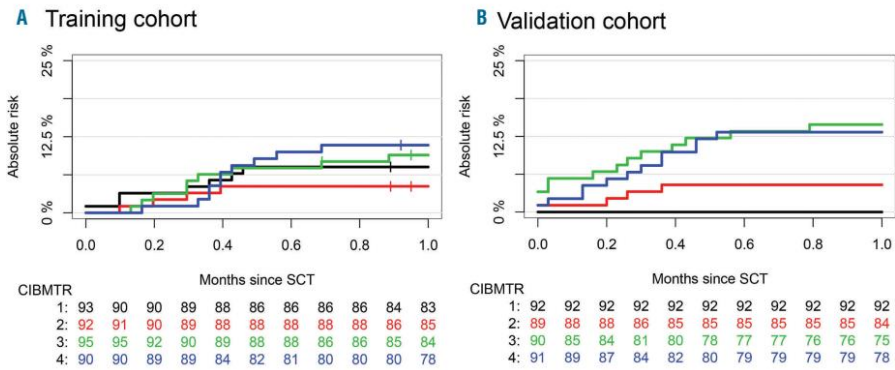


Figure 4. Time to sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) depending on Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) score quartiles. (A) Training and (B) validation cohort. SCT: stem cell transplantation.

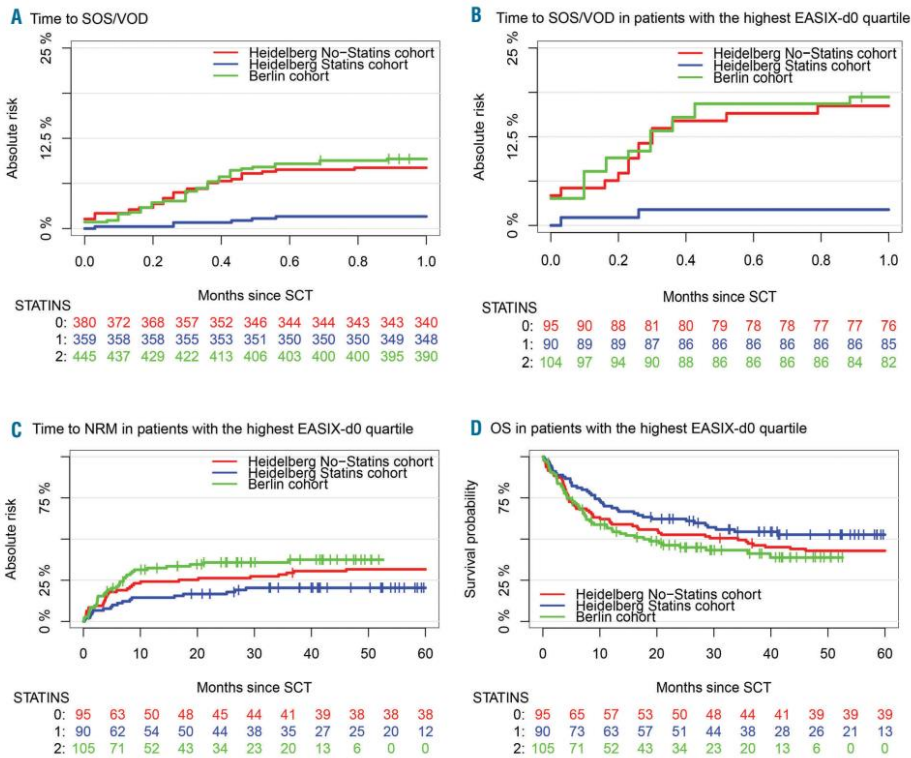


Figure 5. Effects of pravastatin/ursodeoxycholic acid prophylaxis (blue) compared to the training cohort (green) and the validation cohort (red). (A) Time to sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) in the three cohorts. (B) Time to SOS/VOD in patients with the highest Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) assessed at the day of alloSCT (EASIX-d0) quartiles in the three cohorts. (C) Time to non-relapse mortality (NRM) in patients with the highest EASIX-d0 quartile in the three cohorts. (D) Overall survival (OS) in patients with the highest EASIX-d0 quartile in the three cohorts. SCT: stem cell transplantation.

ies, patients with high EASIX-d0 scores might benefit from closer monitoring of emerging clinical SOS/VOD signs and early interventions.

EASIX-d0 has to be put into perspective with the CIBMTR SOS/VOD clinical risk score, which has been recently described as a predictive tool to identify patients at high risk of developing SOS/VOD.¹³ The CIBMTR score has been established using a large sample from the CIBMTR database and consists of select baseline parameters which are partly fixed (age, hepatitis B/C serology, Karnofsky performance score, diagnosis, disease status at transplant) and partly subject to intervention (use of sirolimus, conditioning regimen). It has been shown to be predictive for SOS/VOD but not for NRM and OS.¹³ In the present study, the CIBMTR score exhibited only a weak association with SOS/VOD incidence and no association with NRM or OS. One explanation for this discrepancy might be that the two European cohorts investigated in the current study differed in some respects from the CIBMTR cohort. First, *in vivo* T-cell depletion with ATG was administered in most patients in the two European cohorts, whereas the majority of the CIBMTR patients did not receive ATG for GvHD prophylaxis.¹³ Second, most patients in our two cohorts were conditioned with reduced intensity conditioning (RIC), whereas only a minority of patients from the CIBMTR database received a RIC regimen.¹³ Third, sirolimus was administered in 8% of the patients from the CIBMTR database,¹³ whereas none of our patients received sirolimus prophylaxis. This is relevant because sirolimus was a risk factor for SOS/VOD development in the CIBMTR analysis. In addition, registry data might be prone to consistency deficits, while we had immediate access to the primary data ensuring the high quality of the data used in our study. Of note, the CIBMTR score has been primarily validated in a large population. We have validated the current EASIX-VOD score in smaller cohorts. Therefore, further validation is needed. The EBMT is currently conducting a prospective non-interventional study on the value of the EASIX score to predict alloSCT-related endothelial complications. Furthermore, we expect that data from several retrospective cohorts in different centers will soon be available.

Based on previous publications on the efficacy of UDA and statins in the protection of the endothelium,^{23,24} the Heidelberg alloSCT group decided to administer pravastatin and UDA as prophylaxis for alloSCT recipients transplanted after January 2010. UDA is a synthetic bile acid that reduces the incidence of SOS/VOD, and is associated with less liver toxicity and better survival rates.^{3,25} Statins have not been extensively studied for the prevention of endothelial complications. However, its pleiotropic effects include, besides the inhibition of cholesterol synthesis, improving endothelial function, reducing oxidative stress and inflammation, and decreasing thrombogenic properties.^{26,27} Statins may therefore be beneficial in the prevention of endothelial complications. Accordingly, we

observed a reduction of endothelial post-transplant complications, as previously shown in TMA²⁰ and refractory GvHD²⁸ upon implementation of statin/UDA endothelial prophylaxis.

In the present study, the SOS/VOD incidence was markedly reduced after the introduction of pravastatin/UDA prophylaxis. These protective effects, both in terms of SOS/VOD risk reduction and lower NRM and overall mortality, were particularly pronounced in patients with high EASIX-d0 scores, as compared to high-risk patients who did not receive pravastatin/UDA. This suggests that patients at high risk for SOS/VOD may benefit most from prophylactic SOS/VOD strategies.

Limitations of our study are its retrospective design and the validation in only one independent cohort of patients with similar patients' characteristics, which are typical for adult European alloSCT transplant centers. Therefore, the results cannot be extrapolated to pediatric alloSCT populations. Since EASIX-d0 is very easy to assess, any transplant center now has the opportunity to evaluate its potential in their respective patient population and we hope that more data on different patient populations, including pediatric patients or haploidentical transplantation, will soon be available. To facilitate this process, we have created the EASIX-d0 SOS/VOD calculator for free public use (<http://biostatistics.dkfz.de/EASIX/>).

In conclusion, EASIX-d0 seems to be an easy-to-use biomarker for identifying patient populations at high risk for SOS/VOD, and thus could be a promising tool both for clinical trials and tailored monitoring strategies. Statin/UDA endothelial prophylaxis could be an option to overcome the increased SOS/VOD risk indicated by high EASIX-d0 scores.

Disclosures

Olaf Penack has received research support and honorarium as a speaker from Jazz Pharmaceuticals. Thomas Luft has received research support from Jazz Pharmaceuticals and Neovii.

The remaining authors declare no competing interests.

Contributions

SJ, OP and TL designed the study, performed research, analysed data and wrote the manuscript; DS, AR and JM-L performed research; TT analyzed data; IWB, LB, CM-T and PD designed the study and edited the manuscript. All authors have read the manuscript and have agreed to submit it.

Acknowledgments

The authors would like to thank Jazz Pharmaceuticals for financial support.

Funding

This study was partly financially supported by Jazz Pharmaceuticals. The company played no role in the acquisition or analyses of data. Jazz was not involved in the writing or editing of the manuscript.

References

1. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives - a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(6):781-789.
2. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology.* 1984;4(1):116-122.
3. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2014; 163(4):481-491.
4. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al.

- Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(7):906-912.
5. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987;44(6):778-783.
 6. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 855 patients. *Ann Intern Med.* 1993;118(4):255-267.
 7. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 1998;92(10):3599-3604.
 8. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(2):157-168.
 9. Dalle J-H, Giralt SA. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):400-409.
 10. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(12):1495-1502.
 11. Bearman S. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood.* 1995;85(11):3005-3020.
 12. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves day +100 survival following hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2017; 178(1):112-118.
 13. Strouse C, Zhang Y, Zhang M-J, et al. Risk score for the development of veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(10):2072-2080.
 14. Salat C, Holler E, Kolb H-J, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. *Blood.* 1997;89(6):2184-2188.
 15. Tanikawa S, Mori S, Ohhashi K, et al. Predictive markers for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a prospective single center study. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(8):881-886.
 16. Cutler C, Kim HT, Ayanian S, et al. Prediction of veno-occlusive disease using biomarkers of endothelial injury. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(8):1180-1185.
 17. Akil A, Zhang Q, Mumaw CL, et al. Biomarkers for diagnosis and prognosis of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(10):1739-1745.
 18. Piccin A, Sartori MT, Bisogno G, et al. New insights into sinusoidal obstruction syndrome: microparticles and VOD. *Intern Med J.* 2017;47(10):1173-1183.
 19. Luft T, Benner A, Jodele S, et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2017;4(9):e414-e423.
 20. Zeisbrich M, Becker N, Benner A, et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy is an endothelial complication associated with refractoriness of acute GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1399-1405.
 21. Gratwohl A, Stem M, Brand R, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer.* 2009; 115(20):4715-4726.
 22. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. VOD Risk Calculator. 2018. [https:// www.cibmtr.org/ Reference Center/Statistical/Tools/Pages/VOD.aspx](https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Statistical/Tools/Pages/VOD.aspx) (Last accessed August 24, 2018).
 23. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;100(6):1977-1983.
 24. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(1):135-138.
 25. Cheuk DKL, Chiang AKS, Ha SY, Chan GCF. Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009311.
 26. Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr Med Chem.* 2007;14(2):243-248.
 27. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis.* 2009; 203(2):325-330.
 28. Dietrich S, Okun JG, Schmidt K, et al. High pre-transplant serum nitrate levels predict risk of acute steroid-refractory graft-versus-host disease in the absence of statin therapy. *Haematologica.* 2014;99(3):541-547.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

01/2020: **Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel**

Sihe Jiang, Olaf Penack, Tobias Terzer, David Schult, Joshua Majer-Lauterbach, Aleksandar Radujkovic, Igor W. Blau, Lars Bullinger, Carsten Müller-Tidow, Peter Dreger, Thomas Luft

Haematologica Jan 2020, haematol.2019.238790; DOI: 10.3324/haematol.2019.238790

Journal Impact Faktor (Journal Citation Reports 2018): 7,570

11/2019: **Early Hyperbilirubinemia Is an Independent Predictor of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation and Correlates with Markers of Endothelial Cell Dysfunction.**

Thomas Luft, Hao Dai, Aleksandar Radujkovic, David Schult, Joshua Majer-Lauterbach, Olga Blau, Lars Bullinger, Sihe Jiang, Carsten Müller-Tidow, Peter Dreger, Olaf Penack

Blood 2019; 134 (Supplement_1): 4487. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-124284>

Journal Impact Faktor (Journal Citation Reports 2018): 16,562

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Olaf Penack für die ausgezeichnete Zusammenarbeit an unserer Publikation sowie die hervorragende Betreuung bei der Durchführung meiner Promotion. Ich danke für die kompetente und zuverlässige Begleitung meines Vorhabens von der Erhebung der Daten über die Publikation bis hin zu dieser Dissertation.

Ebenso bedanke ich mich bei dem Team der AG Penack, die mir freundlich und hilfsbereit beiseite standen.

Außerdem möchte ich mich bei PD Dr. Thomas Luft bedanken, der durch einen Anteil am Datensatz erheblich zur Steigerung des wissenschaftlichen Werts der Publikation beitrug. Im Rahmen des Publikationsverfahrens trugen seine Anregungen zur erfolgreichen Veröffentlichung des Fachartikels bei.

Des Weiteren muss ich Tobias Terzer meinen Dank äußern, dessen Unterstützung wesentlich zum Erfolg unserer Publikation beigetragen hat.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Ermutigungen, den Halt und den Glauben an mich während der Arbeit an der Publikation und dieser Dissertation. Ihr Rat und ihre Geduld haben mir die nötige Zuversicht für die Fertigstellung meiner Arbeit gegeben.